

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 octobre 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/081453 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 233/86, A61K 31/4116, A61P 3/10, C07D
405/04, 401/04, 409/04, 403/04, 401/10, 401/14, 403/10,
491/10, 405/06, 401/06, 401/12, 403/12

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/01167

(22) Date de dépôt international : 4 avril 2002 (04.04.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0104552 4 avril 2001 (04.04.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LAB-ORATOIRES FOURNIER SA** [FR/FR]; 9 Rue Petitot, F-21000 Dijon (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BOUBIA, Benaïssa** [FR/FR]; 23 Rue de la Fontaine Soyier, F-21850 Saint Apollinaire (FR). **CHAPUT, Evelyne** [FR/FR]; 72 Rue des Moulins, F-21000 Dijon (FR). **OU, Khan** [FR/FR]; 25A Rue De Messigny, F-21121 Hauteville-lès-Dijon (FR). **RATEL, Philippe** [FR/FR]; 27 Rue Des Marronniers, F-21121 Ahuy (FR).

(74) Mandataires : **HUBERT, Philippe** etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Cedex 07 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AT (modèle d'utilité), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (modèle d'utilité), DE, DE (modèle d'utilité), DK, DK (modèle d'utilité), DM, DZ, EC, EE, EE (modèle d'utilité), ES, FI, FI (modèle d'utilité), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (modèle d'utilité), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

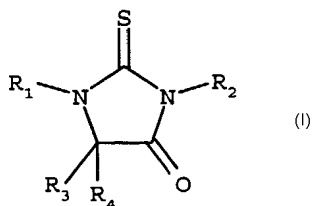
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: THIOHYDANTOINS AND USE THEREOF FOR TREATING DIABETES

(54) Titre : THIOHYDANTOÏNES ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

(57) Abstract: The invention concerns compounds derived from 2-thiohydantoin selected among compounds of general formula (I), such as defined in the claims, and their addition salts with an acid, in particular pharmaceutically acceptable salts. The invention also concerns the method for preparing same, pharmaceutical compositions containing them and their use as pharmacologically active substance, in particular for treating diabetes, diseases mediated by hyperglycemia, hypertriglyceridemiae, dyslipidaemiae or obesity.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés dérivés de la 2-thiohydantoïne choisis parmi les composés de formule générale (I), telle que définie dans les revendications, et leurs sels d'addition avec un acide, notamment les sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne également leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant, et leur utilisation en tant que substance pharmacologiquement active, notamment dans le cas du traitement du diabète, des maladies dues à une hyperglycémie, des hypertriglycéridémies, des dyslipidémies ou de l'obésité.



WO 02/081453 A1



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

THIOHYDANTOÏNES ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de la thiohydantoïne (ou 2-thioxo-4-imidazolidinone), leur procédé de fabrication et leur utilisation en tant que principes actifs pour la préparation de médicaments destinés notamment au traitement du diabète.

Art antérieur

La chimie des composés de type thiohydantoïne est connue depuis de nombreuses années. Certains dérivés de cet hétérocycle ont été utilisés dans le domaine de la photographie, comme décrit par exemple dans US 2.551.134 ou JP 81.111.847, ou dans le domaine des pesticides, essentiellement des herbicides ou des fongicides, comme décrit par exemple dans US 3798233, dans les publications Indian J. Chem. 1982 Vol 21B p 162-164, J. Indian Chem. Soc. Vol 58(10) p 994-995, Chem. Abst. 67, 82381v, Indian J. Chem. 1979 vol 18B p 257-261, US 4 473.393. Plus récemment, des composés comprenant le cycle thiohydantoïne ont été préparés dans le but d'obtenir des produits actifs en thérapeutique. Par exemple, US 3923994 décrit l'utilisation de 3-aryl-2-thiohydantoïnes pour leur activité antiarthritique. US 3 984 430 propose de nouvelles thiohydantoïnes pour traiter les ulcères. Indian J. Chem. (1978), Vol 16B, p 71-72 décrit des coumaryl-thiohydantoïnes actives contre la tuberculose. US 4312 881 revendique des acides et des esters comprenant le cycle 2-thiohydantoïne et présentant une activité de type prostaglandine. Chem. Pharm. Bull (1982), Vol 30, n° 9, p 3244-3254 décrit l'inhibition des aldose-réductases par des composés de type 1-(phénylsulfonyl)-2-thiohydantoïne. Il Farmaco, Ed Scientifico (1983), Vol 38, n° 6, p 383-390 propose des 3-dialkylaminopropyl-2-thiohydantoïnes en tant qu'agents antiarythmiques. WO 96/04248 A décrit des dérivés de type amide ou sulfonamide de la 2-thiohydantoïne antagonistes de l'angiotensine II. WO 97/19932 A revendique l'utilisation de dérivés de la 2-thiohydantoïne pour augmenter les taux de HDL. WO 98/33776 cite une banque de composés obtenus par chimie combinatoire et testés pour leurs propriétés antimicrobienne ou antalgique. Enfin, WO 93/18057 et EP 584694 décrivent des acides ou des esters comprenant un cycle 2-thiohydantoïne qui sont inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

Des préparations de composés comprenant le cycle 2-thiohydantoïne sans indiquer l'utilité industrielle ont également été décrites par exemple dans J. Prakt. Chem., Vol 333(2), p 261-266, Indian J. Chem (1974), vol 12, n° 6, p 577-579, Chem. Abstr 68 (1968), 87240d et Organic Magn. Resonance, vol 19, (1) p 27-30.

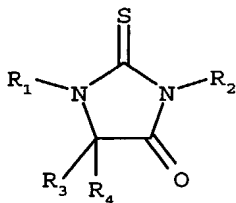
Objet de l'invention

La présente invention concerne de nouveaux composés comprenant dans leur structure l'hétérocycle 2-thiohydantoïne (ou 2-thioxo-4-imidazolidinone) ainsi que leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du diabète, des maladies dues à une hyperglycémie, des hypertriglycéridémies, des dyslipidémies ou de l'obésité.

Description

Selon l'invention, on propose de nouveaux dérivés de la 2-thiohydantoïne choisis parmi :

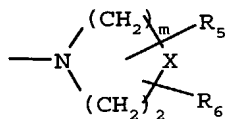
10 a) les composés de formule



I

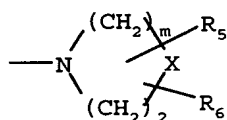
dans laquelle

R₁ représente un noyau aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, alkyle en C₁-C₄ linéaire, ramifié ou cyclique, alkylthio en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy ou



R₂ représente un atome d'hydrogène,
un groupe alkyle en C₁-C₇ linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène,
20 un groupe halogénoalkyle en C₁-C₃,
un groupe alcényle en C₃-C₅, linéaire ou ramifié,
un groupe alcynyle en C₃-C₄, linéaire ou ramifié,
un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₆,
25 un groupe aminoalkyle en C₂-C₄,
un groupe cyanoalkyle en C₂-C₃,
un groupe alkyle en C₁-C₃, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs substituants R₇, ou

un noyau aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, alkyle en C₁-C₄ linéaire, ramifié ou cyclique, alkylthio en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, amino, cyano, hydroxy, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy, éthylènedioxy, difluorométhylènedioxy, aminosulfonyle, diméthylamino, hydroxyalkyle en C₁-C₃, acide carboxylique, ester d'alkyle en C₂-C₃, méthanesulfonylamino, benzènesulfonylamino, *t*-butoxycarbonylamino, ou



R₃, R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe hydroxy, ou,

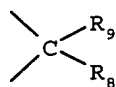
R₃ et R₄ forment ensemble un groupe méthylène, ou

R₅ et R₆ forment ensemble un groupe éthylène -CH₂-CH₂-,

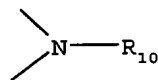
R₇ représente un groupe acide carboxylique libre ou estérifié par un groupe alkyle en C₁-C₃, un noyau phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes méthoxy, phényle ou méthylènedioxy, un noyau 2-furyle, un noyau 2-, 3- ou 4-pyridinyle ou un groupe 4-morpholinyle,

m = 2 ou 3

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe sulfoxyde, un groupe sulfonyle, un groupe carbonyle, un groupe



ou un groupe :

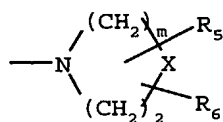


R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe hydroxyalkyle en C₁-C₂, un groupe benzoyle ou un groupe CO₂CH₃,

R₉ représente un atome d'hydrogène ou forme, avec R₈ un groupe éthylènedioxy,

R₁₀ représente un groupe méthyle, un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₄, un groupe 1-oxoalkyle en C₂-C₄, un groupe SO₂N(CH₃)₂, un groupe 2-pyridinyle ou un groupe 2-pyrimidinyle,

à la condition que l'un au moins des substituants R_1 et R_2 représente un noyau aromatique substitué au moins par un groupe



- b) les sels d'addition des composés de formule I avec un acide, notamment les sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention comprend également, lorsque les substituants R_3 et R_4 sont différents, les composés de configuration R, les composés de configuration S et leurs mélanges.

L'invention concerne également les composés de formule I ou leurs sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptables pour leur utilisation en tant que substance pharmacologique active.

En particulier, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un composé selon la formule I ci-dessus en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique, notamment pour lutter contre les maladies dues à une hyperglycémie, le diabète, les hypertriglycéridémies, les dyslipidémies ou l'obésité.

15 Description détaillée

Dans la formule I représentant les composés selon l'invention, on comprend par groupe alkyle en C_1-C_4 une chaîne hydrocarbonée saturée ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire, ramifiée ou bien encore cyclique. Des exemples de groupes alkyle en C_1-C_4 comprennent les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, 1-méthyléthyle, cyclopropyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle ou 1,1-diméthyléthyle. On entend par groupe alkyle en C_1-C_7 éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène, une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire, ramifiée ou comprenant un cycle, ayant de 1 à 7 atomes de carbone, ladite chaîne étant susceptible de comprendre un ou plusieurs atomes d'oxygène non consécutifs entre 2 atomes de carbone. Des exemples de groupes alkyles en C_1-C_7 éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène comprennent les groupes précédemment cités ainsi que, notamment, les groupes pentyle, hexyle, heptyle, 1-méthyléthyle, cyclohexyle, cyclohexylméthyle, méthylcyclohexyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, éthoxyéthoxyéthyle ou encore tétrahydropyranyloxyalkyle.

Lorsqu'un groupe phényle est substitué, le substituant peut se trouver en position ortho, méta ou para, la position para étant préférée.

Par groupe halogénoalkyle en C₁-C₃, on comprend un groupe alkyle en C₁-C₃ porteur d'au moins un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore ou le brome, préférentiellement le fluor, par exemple un groupe trifluorométhyle ou 2,2,2-trifluoroéthyle.

5 Par groupe alcoxy en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, on entend les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy ou 1-méthyléthoxy.

Par groupe alcényle en C₃-C₅, on entend une chaîne, linéaire ou ramifiée, comprenant dans sa structure une double liaison entre 2 carbones.

10 Par groupe alcynyle en C₃-C₄, on entend une chaîne, linéaire ou ramifiée, comprenant dans sa structure une triple liaison entre 2 carbones.

Par groupe hydroxyalkyle en C₂-C₆, on entend un groupe alkyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un groupe hydroxyle. Des exemples de groupe hydroxyalkyle en C₂-C₆ comprennent les groupes 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle, 3-hydroxypropyle, 4-hydroxybutyle, 5-hydroxypentyle, ou 6-hydroxyhexyle.

15 Par groupe aminoalkyle en C₂-C₄, on entend un groupe alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone, substitué par un groupe amino NH₂, ledit groupe amino étant susceptible d'être protégé par un groupe d'atomes connus de l'homme de métier, par exemple un groupe alkylesulfonyle ou un groupe *t*-butoxycarbonyle (Boc).

20 Par groupe cyanoalkyle en C₂-C₃, on entend un groupe alkyle comprenant un ou deux atomes de carbone, substitué par un groupe cyano.

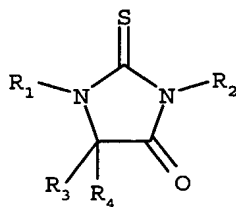
Des exemples de noyau aromatique sont les noyaux phényle, 2- ou 3-thiényle, 2- ou 3-furyle 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 1- ou 2-naphtyle, indolyle, 1-*H*-imidazolyle, 1-*H*-benzimidazolyle, benzotriazolyle, 1,3-dihydro-2-oxo-benzimidazolyle, 1,3-dihydro-2-oxo-indolyle, 2*H*-2-oxo-benzopyranyle, 2*H*-4*H*-3-oxo-1,4-benzoxazinyle.

25 Par halogène on comprend le fluor, le chlore ou le brome, les atomes d'halogène préférés dans les composés de formule I selon l'invention étant le fluor et le chlore.

30 Les composés de formule I porteurs d'une fonction amine par la présence d'un hétérocycle azoté ou par la présence d'un substituant aminé, peuvent être salifiés par réaction avec un acide non toxique et acceptable en thérapeutique. Parmi ces acides, on peut choisir les acides minéraux tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique, ou les acides organiques tels que les acides méthanesulfonique, benzènesulfonique, citrique, maléique, fumarique, oxalique, lactique, tartrique ou trifluoroacétique.

Une famille préférée des composés de formule (I) de l'invention comprend :

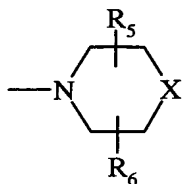
a) les composés de formule



I

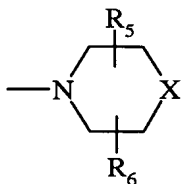
dans laquelle

- 5 R_1 représente un noyau phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1 - C_4 linéaire ou



R_2 représente

- un groupe alkyle en C_1 - C_7 linéaire, ramifié ou cyclique,
 10 un groupe alcényle en C_3 - C_5 linéaire, ou
 un noyau phényle, 2-thiényle ou 3-pyridinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C_1 - C_4 linéaire ou ramifié, alkyle en C_1 - C_4 linéaire, alkylthio en C_1 - C_4 linéaire, amino, hydroxy, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy ou



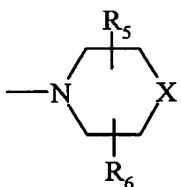
15

R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 - C_4 linéaire ou un groupe hydroxy,

R_3 , R_5 , et R_6 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 linéaire,

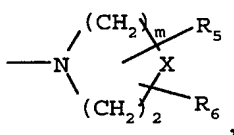
- 20 X représente un atome d'oxygène, un groupe sulfoxyde ou un atome de carbone substitué par un groupe hydroxyalkyle en C_1 - C_2 ,

à la condition que l'un au moins des substituants R_1 et R_2 représente un noyau aromatique substitué au moins par un groupe



b) les sels d'addition de composés de formule I avec un acide, notamment les sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés de l'invention, on préfère tout particulièrement les composés de formule I dans lesquels R_1 représente un groupe phényle substitué au moins en position para par un groupe

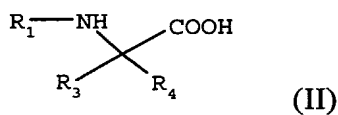


et parmi ceux-ci, ceux dans lesquels X représente un atome d'oxygène, $m = 2$ et R_5 et R_6 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

On préfère également les composés de formule I dans lesquels R_3 représente un atome d'hydrogène et R_4 représente un groupe méthyle.

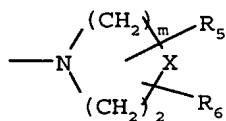
Les composés de formule I peuvent être préparés selon un premier procédé général A consistant à :

1) faire réagir un aminoacide de formule :



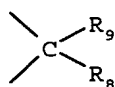
dans laquelle

R_1 représente un noyau aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C_1 - C_4 linéaire ou ramifié, alkyle en C_1 - C_4 linéaire, ramifié ou cyclique, alkylthio en C_1 - C_4 linéaire ou ramifié, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy ou

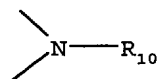


m représente 2 ou 3,

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe sulfoxyde, un groupe sulfonyl, un groupe carbonyle, un groupe



ou un groupe :



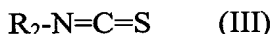
R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment un atome
 5 d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe
 hydroxyalkyle en C₁-C₂, un groupe benzoyle ou un groupe CO₂CH₃,

R₉ représente un atome d'hydrogène ou forme, avec R₈ un groupe
 éthylènedioxy,

10 R₁₀ représente un groupe méthyle, un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₄, un
 groupe 1-oxoalkyle en C₂-C₄, un groupe SO₂N(CH₃)₂, un groupe 2-pyridinyle ou un
 groupe 2-pyrimidinyle,

avec un isothiocyanate de formule



dans laquelle R₂ représente :

un groupe alkyle en C₁-C₇ linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un
 ou plusieurs atomes d'oxygène,

un groupe halogénoalkyle en C₁-C₃,

20 un groupe alcényle en C₃-C₅, linéaire ou ramifié,

un groupe alcynyle en C₃-C₄, linéaire ou ramifié,

un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₆,

un groupe aminoalkyle protégé en C₂-C₄,

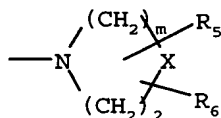
un groupe cyanoalkyle en C₂-C₃,

25 un groupe alkyle en C₁-C₃, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou
 plusieurs substituants R₇, ou

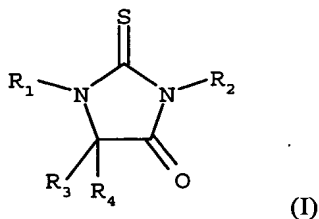
un noyau aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes
 d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C₁-C₄ linéaire ou ramifié,
 alkyle en C₁-C₄ linéaire, ramifié ou cyclique, alkylthio en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, cyano,

30 hydroxy, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy, éthylènedioxy,

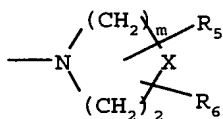
difluorométhylènedioxy, aminosulfonyle, diméthylamino, hydroxyalkyle en C₁-C₃, acide carboxylique, ester d'alkyle en C₂-C₃, méthanesulfonylamino, benzènesulfonylamino, *t*-butoxycarbonylamino, ou



- 5 dans un solvant tel que par exemple l'acétonitrile ou le dichlorométhane, en présence d'une base aprotique telle que notamment la triéthylamine, à une température comprise entre 10°C et la température de reflux du solvant, pendant 2 à 4 heures, pour obtenir le composé de formule I



- 10 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ conservent la même signification que précédemment, étant entendu que l'un au moins des groupes R₁ et R₂ contient dans sa structure un noyau aromatique substitué au moins par le groupe

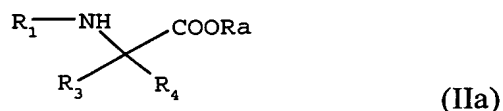


tel que défini ci-dessus.

- 15 2) si nécessaire, obtenir le sel d'addition du composé de formule I ci-dessus avec un acide organique ou minéral.

Selon un second procédé E de préparation d'un composé selon l'invention, on met en œuvre les étapes consistant à :

- 1) faire réagir un ester d'acide aminé de formule (IIa)

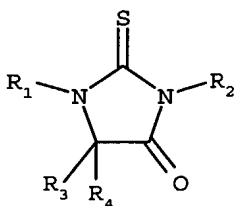


dans laquelle R₁, R₃ et R₄ ont une signification analogue à celle des substituants R₁, R₃ et R₄ notés pour le composé de formule II décrit dans le procédé A et Ra représente un groupe alkyle en C₁-C₃, préférentiellement le groupe éthyle, avec un isothiocyanate de formule



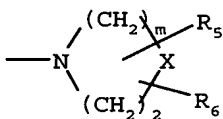
telle que décrite précédemment pour le procédé A,

dans un solvant tel que par exemple le toluène et en présence d'un acide faible tel que l'acide acétique, à une température comprise entre 50°C et la température de reflux du solvant, pendant 2 à 25 heures, pour obtenir le composé de formule I



(I)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 conservent la même signification que précédemment, étant entendu que l'un au moins des groupes R_1 et R_2 contient dans sa structure un noyau aromatique substitué au moins par le groupe



tel que défini ci-dessus.

- 2) si nécessaire, obtenir le sel d'addition du composé de formule I ci-dessus avec un acide organique ou minéral.

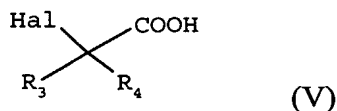
En variante de l'étape 1) du procédé E décrit ci-dessus, les composés de formule IIa peuvent être mis en réaction selon un procédé F consistant à mélanger intimement les 2 composés IIa et III, sans solvant, et à porter le mélange à une température d'environ 110 à 130 °C, pendant 0,5 à 3 heures, pour obtenir le composé de formule I dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 conservent la même signification que dans les produits de départ.

Selon une seconde variante M de l'étape 1) du procédé E décrit ci-dessus, les composés de formule IIa et III peuvent être mis en réaction selon un procédé consistant à mélanger intimement les composés IIa et III dans un tube ou un réacteur en PTFE en présence d'une faible quantité d'acide acétique et chauffer le mélange pendant 1 à 15 mn au moyen d'un rayonnement micro-ondes, pour obtenir le composé de formule I dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 conservent la même signification que dans les produits de départ.

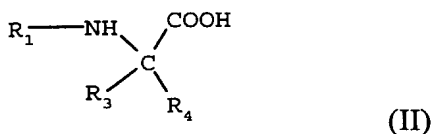
Les composés de formule II peuvent être obtenus par réaction d'une amine de formule



dans laquelle R_1 représente la même signification que précédemment, avec un acide halogéné de formule

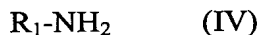


dans laquelle Hal représente un halogène, préférentiellement le brome, R₃ et R₄ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, préférentiellement en l'absence de solvant et en présence de bicarbonate de sodium, à une température comprise entre 60 et 140 °C, pendant 0,5 à 10 heures, pour obtenir l'acide de formule

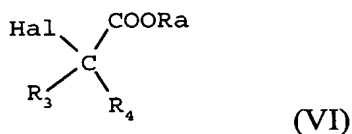


dans laquelle R₁, R₃ et R₄ conservent la même signification que dans les produits de départ,

Les composés de formule IIa peuvent être obtenus par réaction d'une amine de formule

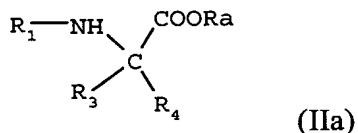


dans laquelle R₁ représente la même signification que précédemment, avec un ester α-halogéné de formule



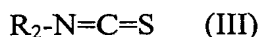
dans laquelle Hal représente un halogène, préférentiellement le brome, Ra représente un groupe alkyle en C₁-C₃, préférentiellement un groupe éthyle, R₃ et R₄ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

dans un solvant tel que l'éthanol, en présence d'acétate de sodium, à une température comprise entre 50 °C et la température de reflux du solvant, pendant 2 à 20 heures pour obtenir le composé de formule



dans lequel R₁, Ra, R₃ et R₄ conservent la même signification que dans les produits de départ.

Les composés de formule III



sont généralement des produits commerciaux ou peuvent être préparés en suivant des modes opératoires connus de l'homme de l'art, par exemple par réduction d'un composé nitré $R_2\text{-NO}_2$ de façon à obtenir l'amine primaire $R_2\text{-NH}_2$ que l'on fait ensuite réagir par exemple avec le thiocarbonyldiimidazole pour obtenir l'isothiocyanate correspondant.

5 Les composés de formule I dans lesquels R_4 représente un groupe hydroxy peuvent être obtenus à partir des composés de formule (I) dans lesquels R_4 est un atome d'hydrogène, par oxydation ménagée au moyen d'oxygène de l'air dans un solvant comme par exemple le diméthylsulfoxyde (DMSO).

10 Les composés de formule I dans lesquels l'un des groupes R_1 ou R_2 comprend un substituant amino primaire ou secondaire peuvent être obtenus selon un procédé analogue aux procédés A et E décrits ci-dessus, en utilisant des composés de départ porteurs du groupe amino protégé par un groupe amino-protecteur tel que par exemple le groupe Boc (*t*-butyloxycarbonyl), ledit groupe protecteur étant éliminé par des moyens connus de l'homme de l'art après obtention du composé cyclisé de structure centrale 2-thioxo-4-
15 imidazolidinone.

Les composés de formule I dans lesquels X représente un groupe S=O peuvent être obtenus au départ des composés de formule IIa dans lesquels X représente un atome de soufre, par oxydation ménagée au moyen par exemple du complexe urée/péroxyde d'hydrogène, en effectuant la réaction dans un solvant comme par exemple le méthanol, en
20 présence d'anhydride phtalique, puis réaction de l'ester ainsi obtenu avec un isothiocyanate de formule III conformément à l'enseignement du procédé E décrit ci-dessus.

La plupart des composés selon l'invention comportent un ou plusieurs atomes de carbone présentant une asymétrie. Dans la présente description, si aucune indication n'est précisée dans la nomenclature, le composé est un composé racémique, c'est à dire
25 contenant les isomères R et S en quantités sensiblement égales. Dans les cas de composés dont le (ou les) carbone(s) asymétrique(s) est (sont) sous une configuration déterminée, la configuration R ou S est indiquée en correspondance avec la position du substituant introducteur du centre asymétrique.

Dans les exemples qui suivent, on désigne par "préparation" les exemples décrivant
30 la synthèse de composés intermédiaires et par "exemple" ceux décrivant la synthèse de composés de formule (I) selon l'invention. Ces exemples ont pour but d'illustrer l'invention, et ne sauraient en aucun cas en limiter la portée. Les points de fusion sont mesurés au banc Koffler et les valeurs spectrales de Résonance Magnétique Nucléaire sont

caractérisées par le déplacement chimique calculé par rapport au TMS, par le nombre de protons associés au signal et par la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet). La fréquence de travail et le solvant utilisé sont indiqués pour chaque composé.

5

PREPARATION I

N-[4-(4-morpholinyl)phényl]alanine, éthyl ester

On prépare une solution de 100 g (0,56 M) de 4-(4-morpholinyl)aniline dans 3 l d'éthanol absolu et on ajoute 69 g (0,84 M) d'acétate de sodium, puis 109 ml (0,84 M) de
10 2-bromopropionate d'éthyle. On agite ensuite le mélange réactionnel pendant 16 heures à reflux du solvant. Après refroidissement, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 1,5 l d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est lavée avec une solution aqueuse de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans 0,8 l
15 d'éther isopropylique et le solide obtenu est isolé par filtration puis séché. On obtient ainsi 108 g du produit attendu sous forme d'un solide fin beige (rendement = 69 %).

F = 90 ° C.

PREPARATION II

N-[4-(4-morpholinyl)phényl]alanine, dichlorhydrate

On prépare une solution de 20 g (71,9 mM) de l'ester obtenu selon la préparation I dans 200 ml de tétrahydrofurane et on ajoute 84 ml d'une solution normale de lithine dans l'eau. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante puis le solvant est éliminé sous pression réduite. La phase aqueuse résiduelle est lavée 3 fois par 100 ml d'éther éthylique puis refroidie et acidifiée par 21,6 ml d'acide chlorhydrique 10N. Le
25 mélange est concentré sous pression réduite jusqu'à l'apparition de cristaux. Ce solide est séparé par filtration et lavé sur le filtre avec de l'acétone. Après séchage, on obtient 25,6 g du produit attendu sous forme d'un solide rose (le produit contient un peu de chlorure de lithium).

RMN ¹H (DMSO d₆, 300MHz) : 1,38 (d, 3H) ; 3,48 (m, 4H) ; 4,05 (m, 4H) ; 4,07 (q, 1H) ;
30 6,75 (d, 2H) ; 7,53 (d, 2H).

PREPARATION III**3-[4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]phényl]-1-[4-(4-morpholiny)phényl]-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

On mélange 450 mg (1,6 mM) de l'ester obtenu selon la préparation I et 410 mg d'isothiocyanate de 4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]phényle dans 10 ml de toluène et on ajoute 0,4 ml d'acide acétique. Le mélange est agité à température de reflux du solvant pendant 5 heures puis refroidi à 10-15 °C. Le précipité blanc formé est séparé par filtration, rincé avec 2 ml de toluène froid puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 720 mg du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 80 %).

F = 224-226 °C

PREPARATION IV**Isothiocyanate de 3-(trifluorométhoxy)phényle**

On prépare une solution de 3,46 g (19,5 mM) de 3-(trifluorométhoxy)aniline dans 150 ml de diméthylformamide et on refroidit à 0 °C. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 3,83 g (21,45 mM) de thiocarbonyldiimidazole dissous dans 60 ml de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est agité à température ordinaire pendant 1 heure 30 minutes, puis versé sur 300 ml d'eau, extrait par deux fois 100 ml d'éther éthylique. Ces phases organiques sont lavées par deux fois 50 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Ce résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide du mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 2,1 g de produit attendu sous forme d'un liquide jaune-vert (rendement = 50 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 7,38 (t, 1H) ; 7,15 (m, 3H)

PREPARATION V**N-[4-(4-morpholiny)-2-méthylphényl]alanine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de la 4-(4-morpholiny)-2-méthylaniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 78 %).

F = 70 °C

PREPARATION VI**N-[3,5-diméthyl-4-(4-morpholinyl)phényl]alanine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 3,5-diméthyl-4-(4-morpholinyl)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile beige (rendement
5 = 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 6,25 (s, 2H) ; 4,20 (m, 3H) ; 4,07 (m, 1H) ; 3,75 (t, 4H) ; 3,02 (t, 4H) ; 2,25 (s, 6H) ; 1,49 (d, 3H) ; 1,28 (t, 3H).

PREPARATION VII**N-[3,5-dichloro-4-(4-morpholinyl)phényl]alanine**

10 On prépare un mélange de 1,66 g (6,72 mM) de 3,5-dichloro-4-(4-morpholinyl)aniline, 2 g (23,5 mM) de bicarbonate de sodium et 1,25 ml (13,44 mM) d'acide 2-bromopropanoïque et on agite le mélange réactionnel à 100 °C pendant 4 heures. Le mélange est ensuite refroidi puis repris dans 60 ml d'acétate d'éthyle et 40 ml d'eau, puis amené à pH légèrement acide à l'aide d'une solution N d'acide chlorhydrique. La
15 phase aqueuse séparée est extraite par de l'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est utilisé sans purification complémentaire pour les synthèses suivantes.

PREPARATION VIII**20 N-[4-(2S,6S-diméthyl-4-morpholinyl)phényl]alanine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 4-(2S,6S-diméthyl-4-morpholinyl)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 87 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 6,81 (d, 2H) ; 6,63 (d, 2H) ; 4,15 (m, 5H) ; 3,9 (m, 1H) ; 3,08 (2d, 2H) ; 2,75 (2d, 2H) ; 1,48 (d, 3H) ; 1,32 (d, 6H) ; 1,30 (t, 3H).

PREPARATION IX**N-[4-(2R,6S-diméthyl-4-morpholinyl)phényl]alanine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 4-(2R,6S-diméthyl-4-morpholinyl)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte jaune pâle
30 (rendement = 84 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 6,82 (d, 2H) ; 6,59 (d, 2H) ; 4,17 (q, 2H) ; 4,07 (m, 1H) ; 3,85 (m, 3H) ; 3,25 (d, 2H) ; 2,33 (t, 2H) ; 1,45 (d, 3H) ; 1,24 (t, 3H) ; 1,23 (d, 6H).

PREPARATION X**2-méthyl-N-[4-(4-morpholinyl)phényl]alanine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges
5 (rendement = 70 %).

F = 78 °C

PREPARATION XI**1-(4-nitrophényl)-4-pipéridineméthanol**

On prépare une solution de 1,4 g (10 mM) de 4-fluoro-1-nitrobenzène dans 20 ml
10 de diméthylsulfoxyde et on ajoute 2,5 g (22 mM) de 4-pipéridineméthanol. Le mélange réactionnel maintenu sous agitation pendant 1 heure à 80 °C puis refroidi et versé sur 200 ml d'eau. Le précipité jaune formé est séparé par filtration, lavé à l'eau et séché. On obtient ainsi 2,3 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 99 %).

F = 161 °C

PREPARATION XII**1-(4-aminophényl)-4-pipéridineméthanol**

On prépare une solution de 2,3 g du composé obtenu selon la préparation XI dans 150 ml de méthanol et on ajoute 200 mg de charbon palladié à 10 %. Le mélange est agité
20 sous atmosphère d'hydrogène pendant 1 h 30, à pression atmosphérique et température ambiante. Le catalyseur est ensuite séparé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 2 g du produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 99 %).

F = 105 °C

PREPARATION XIII**N-[4-[4-(hydroxyméthyl)-1-pipéridinyl]phényl]alanine, dichlorhydrate**

On prépare une solution de 1,95 g du composé obtenu selon la préparation XII et 2 ml d'acide 2-bromopropanoïque et on ajoute 2,78 g (33,2 mM) de bicarbonate de sodium. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 30 minutes à 100°C, puis
30 refroidi et solubilisé dans 100 ml d'eau. La solution est acidifiée jusqu'à pH 1 à l'aide d'acide chlorhydrique et cette phase aqueuse est lavée par 50 ml de dichlorométhane puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 3,9 g de l'acide attendu non purifié, sous forme de cristaux beiges utilisés directement dans l'étape suivante sans autre purification.

PREPARATION XIV**N-[4-(4-thiomorpholinyl)phényl]alanine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 4-(4-thiomorpholinyl)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche
5 (rendement = 48 %).

F = 240 °C

PREPARATION XV**N-[4-(4-thiomorpholinyl)phényl]alanine, éthyl ester, S-oxyde**

On prépare une solution de 0,13 g (1,36 mM) du composé d'addition
10 urée/péroxyde d'hydrogène dans 4 ml de méthanol et on ajoute 0,05 g (0,34 mM)
d'anhydride phtalique, puis 0,2 g (0,68 mM) de l'ester obtenu selon la préparation XIV. Le
mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 heure 30 minutes à température
ambiante, puis versé sur 50 ml d'eau. Le mélange est extrait par 2 fois 50 ml d'acétate
d'éthyle puis les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate
15 de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par
chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange
dichlorométhane/méthanol (99/1 ; v/v). On obtient ainsi 80 mg du produit attendu
(rendement = 38 %).

PREPARATION XVI**20 N-[4-(4-morpholinyl)phényl]glycine, dichlorhydrate**

On mélange intimement 10 g (57 mM) de 4-(4-morpholinyl)aniline et 16,5 g de
bicarbonate de sodium. On ajoute 9,4 g (67 mM) d'acide bromoacétique. Le mélange est
agité à 120 °C pendant 6 minutes puis refroidi et versé sur 100 ml d'eau. La phase aqueuse
obtenue est lavée avec 50 ml de dichlorométhane puis acidifiée lentement jusqu'à pH 1
25 avec de l'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est concentrée sous pression réduite et le
résidu solide est trituré avec 100 ml d'un mélange dichlorométhane/méthanol (80/20 ; v/v).
Le mélange est filtré et le filtrat concentré sous pression réduite permet d'obtenir 16 g de
cristaux marron qui sont utilisés sans purification complémentaire pour l'étape suivante.

Les préparations XVII à LXXX relatives à des nouveaux intermédiaires utiles pour
30 la synthèse de composés de formule (I), généralement obtenues selon des modes
opératoires analogues à ceux des préparations précédentes ou selon des procédés décrits
ultérieurement (comme la méthode P), sont regroupées dans le tableau II situé plus loin.

Exemple 1**3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

5 On prépare une solution de 45 g (0,16 M) du composé obtenu selon la préparation I dans 400 ml de toluène et on ajoute 36,3 g (0,22 M) de 4-(isothiocyanato)-anisole, puis 20 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu à reflux pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/acétate
10 d'éthyle (80/20 ;v/v). On obtient ainsi 53 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 82,5 %).

F = 181 °C

Exemple 2**5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 77 %).

F = 214 °C

Exemple 3**5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate**

20 On dissout 1 g (2,72 mM) du composé obtenu selon l'exemple 2 dans 5 ml de dichlorométhane. On refroidit la solution à 0 °C puis on ajoute 1,3 ml d'une solution éthylique saturée de chlorure d'hydrogène. Le précipité blanc est séparé par filtration, lavé avec un peu d'éther éthylique et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 1,1 g du
25 produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 99 %).

F = 212 °C

Exemple 4**3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 4-(isothiocyanato)-phénol, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 52 %).

F = 220 °C

Exemple 5**5-méthyl-3-(3-méthoxyphényl)-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 58 %).

F = 175 °C

Exemple 6**3-(4-éthoxyphényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 4-éthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 48 %.

F = 180-182 °C

Exemple 7**3-(4-chlorophényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

On dissout 0,6 g (2 mM) de l'acide obtenu selon la préparation II dans 5 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,1 g de triéthylamine et 0,68 g (4 mM) d'isothiocyanate de 4-chlorophényle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 20 heures à température ambiante, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (96/4 ; v/v). On obtient ainsi 0,37 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 46 %).

F = 212 °C

Exemple 8**3-(3-chlorophényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3-chlorophényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 54 %).

F = 137-138 °C

Exemple 9**3-(2-chlorophényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 7, au départ d'isothiocyanate de 2-chlorophényle on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 35 %).

F = 116 °C

Exemple 10**3-(4-fluorophényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 4-fluorophényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 52 %).

F = 188-190 °C

Exemple 11**3-(3-fluorophényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3-fluorophényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux couleur crème (rendement = 74 %).

F = 196-198 °C

Exemple 12**3-(2-fluorophényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 2-fluorophényl, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 58 %).

F = 186-188 °C

Exemple 13**5-méthyl-3-(3-méthylphényl)-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3-méthylphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 46 %).

F = 160-162 °C

Exemple 14**5-méthyl-3-(2-méthylphényl)-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 2-méthylphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 9 %).

5 F = 143-145 °C

Exemple 15**5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-3-(4-nitrophényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 4-nitrophényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 88 %).

10 F = 208-210 °C

Exemple 16**3-(4-aminophényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

500 mg du composé obtenu selon la préparation III sont dissous dans 90 ml de dichlorométhane, on ajoute 10 ml d'acide trifluoroacétique puis on agite ce mélange pendant une heure à 20 °C. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est repris en suspension dans 100 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Cette suspension est extraite par du dichlorométhane et la phase organique obtenue est concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol (96/4 ; v/v). On obtient ainsi 400 mg du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 95 %).

20

F = 269-270 °C

Exemple 17**5-méthyl-3-[4-(méthylthio)phényl]-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-**

25 **imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 4-(méthylthio)phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux couleur crème (rendement = 77 %).

F = 168-170 °C

Exemple 18**5-méthyl-3-[4-(1-méthyléthoxy)phényle]-1-[4-(4-morpholinyl)phényle]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 4-(1-méthyléthoxy)phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre couleur crème (rendement = 60 %).

F = 120-122 °C

Exemple 19

10 **5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényle]-2-thioxo-3-[3-(trifluorométhoxy)-phényle]-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3-(trifluorométhoxy)phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre marron (rendement = 56 %).

F = 84-88 °C

15 **Exemple 20**

5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényle]-2-thioxo-3-[3-(trifluorométhyl)-phényle]-4-imidazolidinone

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3-(trifluorométhyl)phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux couleur crème (rendement = 70 %).

F = 163-165 °C

Exemple 21**3-(3,4-diméthoxyphényle)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényle]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3,4-(diméthoxy)phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide floconneux jaune pâle (rendement = 35 %).

F = 214-216 °C

Exemple 22**3-(2,4-diméthoxyphényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 2,4-(diméthoxy)phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux oranges (rendement = 31 %).

F = 110 °C

Exemple 23**5-méthyl-3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1[4-(morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3,4-(méthylènedioxy)phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide floconneux jaune (rendement = 55 %).

F = 223-225 °C

Exemple 24**3-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 4-méthoxy-2-nitrophényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 56 %).

F = 178-180 °C

Exemple 25**3-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 7, au départ d'isothiocyanate de 4-méthoxy-2-méthylphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux couleur crème (rendement = 12 %).

F = 144-146 °C

Exemple 26**3-(3,4-difluorophényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3,4-difluorophényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 62 %).

F = 164-165 °C

Exemple 27**5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-3-(3-pyridinyl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 3-pyridinyle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux couleur crème (rendement = 15 %).

F = 152-154 °C

Exemple 28**5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-3-(2-thiényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 2-thiényl, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 35 %).

F = 184-185 °C

Exemple 29**3-éthyl-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate d'éthyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 61 %).

F = 126 °C

Exemple 30**5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de 2-propényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc cassé (rendement = 54 %).

F = 106 °C

Exemple 31**3-(cyclopentyl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ d'isothiocyanate de cyclopentyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 41 %).

F = 148-149 °C

Exemple 32

5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)-2-méthylphényl]-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester obtenu selon la
5 préparation V, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement =
36 %).

F = 180 °C

Exemple 33

10 **1-[3,5-diméthyl-4-(4-morpholinyl)phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester obtenu selon la
préparation VI, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc cassé
(rendement = 48 %).

F = 240 °C

15 **Exemple 34**

1-[3,5-dichloro-4-(4-morpholinyl)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 7, au départ de l'acide obtenu selon la
préparation VII, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement
20 = 16 %).

F = 255 °C

Exemple 35

1-[4-(2S,6S-diméthyl-4-morpholinyl)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester obtenu selon la
préparation VIII, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche
(rendement = 80 %).

F = 184 °C

Exemple 36

1-[4-(2R,6S-diméthyl-4-morpholinyl)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester obtenu selon la
préparation IX, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement
= 85 %).

F = 200 °C

Exemple 37

1-[4-(2R,6S-diméthyl-4-morpholinyl)phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester obtenu selon la
préparation IX, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle
(rendement = 63 %).

F = 210 °C

Exemple 38

1-[4-(2R,6S-diméthyl-4-morpholinyl)phényl]-3-(3-fluorophényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 37, au départ d'isothiocyanate de 3-
fluorophényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement
= 96 %).

F = 217 °C

Exemple 39

5,5-diméthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester obtenu selon la
préparation X, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement =
23 %).

F = 206 °C

Exemple 40

5,5-diméthyl-3-(4-méthoxyphényl)-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester obtenu selon la
préparation X, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement =
30 %).

F = 225-230 °C

Exemple 41

5,5-diméthyl-3-(3-fluorophényl)-1-[4-(4-morpholiny)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 11, au départ de l'ester obtenu selon la préparation X, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 60 %).

F = 219 °C

Exemple 42

10 **3-(3-chlorophényl)-5,5-diméthyl-1-[4-(4-morpholiny)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ de l'ester obtenu selon la préparation X, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 32 %).

15 F = 220 °C

Exemple 43

5,5-diméthyl-3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-[4-(4-morpholiny)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 23, au départ de l'ester obtenu selon la préparation X, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 24 %).

F = 202 °C

Exemple 44

25 **1-[4-[4-(hydroxyméthyl)-1-pipéridiny]phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

 On prépare une solution de 1 g (3,6 mM) de l'acide obtenu selon la préparation XIII dans 20 ml d'acétonitrile et on ajoute 0,75 ml (5,4 mM) d'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, puis 2 ml (14,4 mM) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 ml d'eau et 100 ml de dichlorométhane. La phase organique séparée est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un

mélange dichlorométhane/méthanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 370 mg de produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 25 %)

F = 88-90 °C

Exemple 45

5 5-hydroxy-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 1,7 g (4,3 mM) du composé obtenu selon l'exemple 2 dans 85 ml de diméthylsulfoxyde et on ajoute 8,5 ml d'eau. Le mélange réactionnel est maintenu pendant 22 heures à 100 °C, avec une introduction d'air comprimé. La solution
10 est ensuite refroidie, versée sur 850 ml d'eau et le mélange obtenu est extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/éther éthylique (90/10 ; v/v). Les cristaux obtenus sont lavés
15 avec du cyclohexane puis séchés. On obtient ainsi 0,54 g du produit attendu sous forme de cristaux crèmes (rendement = 54 %).

F = 242-244 °C

Exemple 46

20 5-méthyl-3-phényl-1-[4-(4-thiomorpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone, S-oxyde

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon la préparation XV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 55 %).

F = 230 °C

25 Exemple 47

3-(3,4-diméthoxyphényl)-5,5-diméthyl-1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 39, au départ d'isothiocyanate de 3,4-diméthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement
30 = 7 %).

F = 180 °C

Exemple 48**5-hydroxy-3-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-5-méthyl-1-[4-(4-morpholinyl)-phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

On mélange 1 g (2,67 mM) de l'acide obtenu selon la préparation II avec
5 0,83 ml (5,34 mM) d'isothiocyanate de 4-méthoxy-2-méthylphényl et 1,1 ml de triéthylamine dans 30 ml de dichlorométhane et on ajoute 30 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/éther éthylique (80/20 ; v/v).. On obtient ainsi 0,23 g du produit
10 attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 21 %).

F = 205 °C

Exemple 49**1-[4-(4-morpholinyl)phényl]-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

On mélange 8 g de l'acide obtenu selon la préparation XVI, 8 ml (68 mM)
15 d'isothiocyanate de phényle et 19 ml de triéthylamine dans 100 ml d'acétonitrile et on agite le mélange pendant 16 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange toluène/acétate d'éthyle (60/40 ; v/v). On obtient ainsi 250 mg du produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 2 %).

20 F = 250 °C

Exemple 50**3-[4-(4-morpholinyl)phényl]-5- méthyl-1-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester éthylique de la N-phénylalanine et de l'isothiocyanate de 4-(4-morpholinyl)phényl, on obtient le produit
25 attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 64 %).

F = 201 °C

Les structures chimiques des composés selon l'invention décrits ci-dessus sont résumées dans le tableau I.

Les autres composés nouveaux, intermédiaires ou composés selon l'invention,
30 obtenus selon des procédés analogues à ceux décrits ci-dessus, sont regroupés dans les tableaux suivants dans lesquels on peut retrouver la structure chimique, certaines caractéristiques physiques, le rendement de la réaction (noté « rdt ») et la méthode d'obtention. Le point de fusion (F) est exprimé en °C.

Le tableau III regroupe d'autres exemples de composés selon l'invention, généralement obtenus selon des méthodes analogues à celles décrites précédemment.

Dans le cas de composés salifiés, HCl signifie chlorhydrate, HBr signifie bromhydrate, Sulf signifie sulfate, Ms signifie méthanesulfonate, Tfa signifie trifluoroacétate.

Les composés figurant dans ces tableaux sont obtenus au moyen de méthodes analogues à celles des préparations ou exemples décrits précédemment (procédé A analogue à l'exemple 7, procédé E analogue à l'exemple 1) ou selon des procédés décrits ci-après (procédé M avec micro-ondes, procédé F par fusion sans solvant, procédé S avec genèse in situ de l'isothiocyanate et procédé P de préparation d'un aminoester).

Modes opératoires d'obtention des intermédiaires ou des composés de formule I :

Méthode M : (procédé général)

On place dans un réacteur en PTFE, 1 mmole d'ester de formule (IIa) et 1,2 mmole d'isothiocyanate R_2 -NCS (III) et on ajoute 2 gouttes d'acide acétique. Le réacteur est ensuite placé dans une four à micro-ondes domestique et irradié pendant 2 à 10 mn (par exemple 2 mn lorsque $R_3 = CH_3$ et $R_4 = H$ et 10 mn lorsque $R_3 = R_4 = CH_3$), sous une puissance de 700 à 900 W. Après irradiation, le réacteur est refroidi et le mélange réactionnel est repris avec environ 20 ml d'éther éthylique. Si le produit attendu cristallise, le mélange est filtré et le composé attendu est isolé. Si le produit attendu ne cristallise pas ou est obtenu impur, on effectue une purification par chromatographie sur gel de silice afin d'obtenir le produit pur. Les rendements sont indiqués dans le tableau récapitulatif des composés selon l'invention.

Méthode F (Exemple 62) :

Le composé obtenu selon la préparation XXII (0.5 g ; 1.71 mM) est intimement mélangé avec 0.35 g (2.05 mM) d'isothiocyanate de 2,5-difluorophényle. Après addition de 5 gouttes d'acide acétique, le mélange réactionnel est porté à une température de 120 °C (bain d'huile) durant 1 h 30. Le produit de la réaction est directement purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (97/3 ; v/v). Après cristallisation dans l'éther isopropylique, le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc (rendement : 80 %).

F = 148°C.

Méthode P (Préparation LXIII)

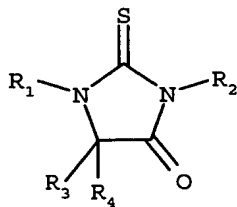
On prépare une solution de 0,3 g (1,27 mM) de 2,6-diméthyl-4-(4-morpholinyl) nitrobenzène dans 15 ml d'éthanol dans un flacon de Parr. On ajoute successivement et
5 sous atmosphère d'azote 0,217 g (1,27 mM) de sulfate de sodium, 0,56 ml(1,27 mM) de pyruvate d'éthyle et enfin 30 mg de charbon palladié à 10%. Le mélange obtenu est hydrogéné sous agitation et sous une pression de 3400 hPa à température ambiante pendant 5 h. Le mélange réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide
10 d'un mélange hexane (acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune (rendement : 57 %).

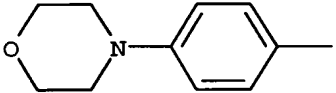
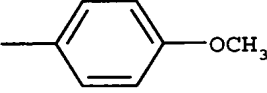
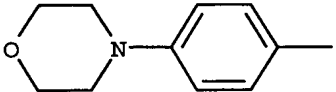
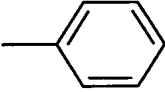
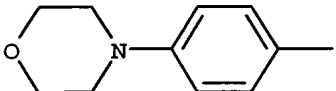
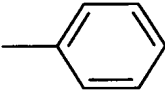
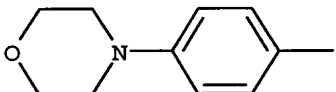
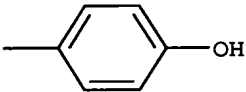
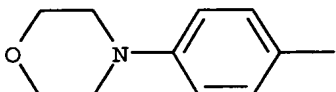
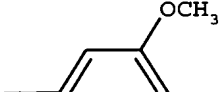
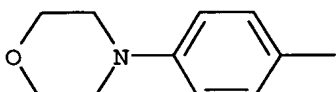
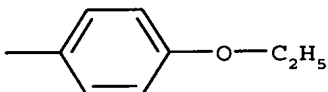
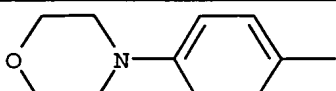
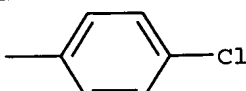
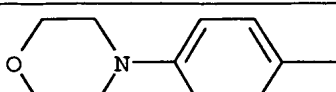
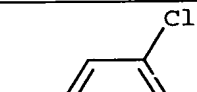
Méthode S (Exemple 303)

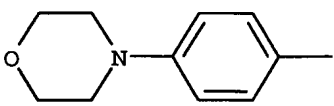
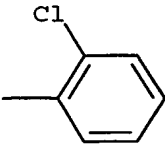
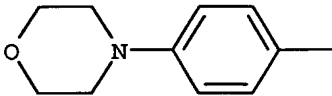
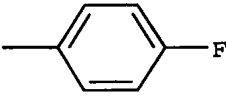
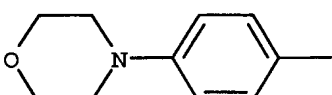
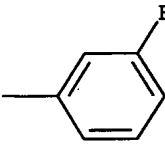
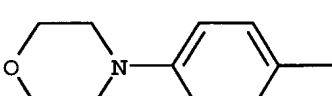
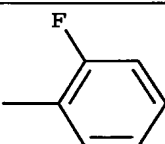
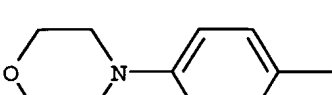
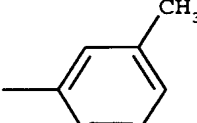
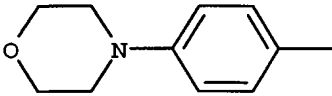
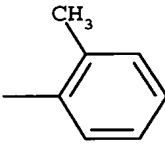
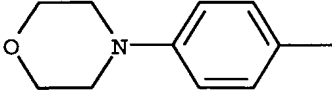
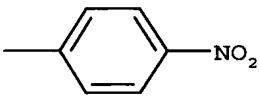
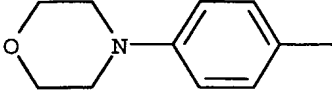
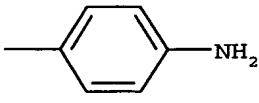
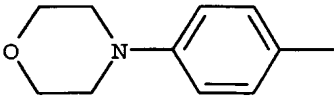
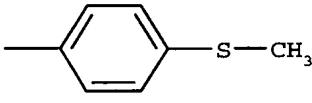
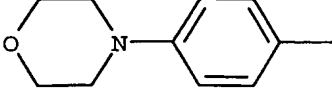
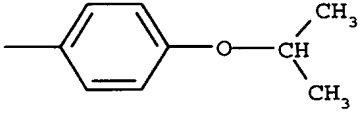
On prépare une solution de 1 g (5,6 mM) de thiocarbonyldiimidazole dans 20 ml de
15 dichlorométhane et on ajoute goutte à goutte une solution de 1 g (5,6 mM) de 4-(4-morpholinyl)aniline dans 10 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure à température ambiante. On ajoute ensuite 1,09 g (5,6 mM) de N-(4-méthoxyphényl)alanine dans 10 ml de dichlorométhane et ensuite 0,78 ml (5,6 mM) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 h puis concentré sous pression
20 réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Le produit attendu est obtenu sous forme de cristaux blancs (rendement : 54 %).

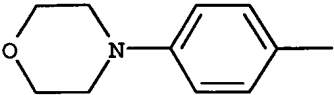
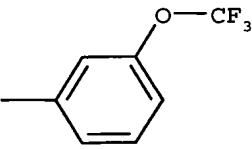
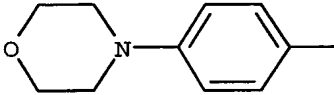
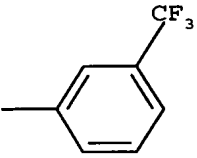
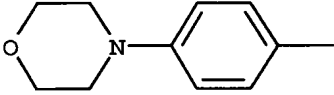
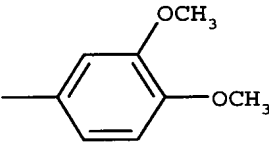
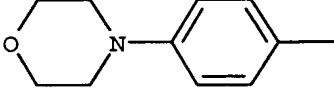
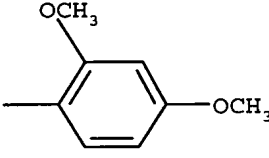
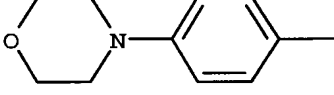
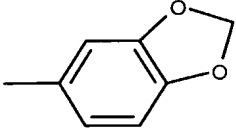
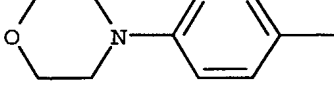
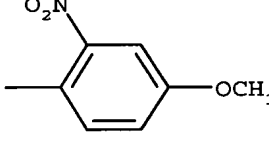
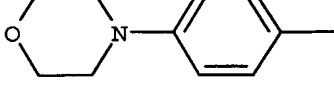
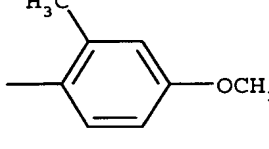
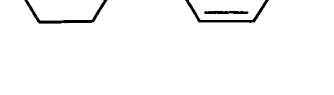
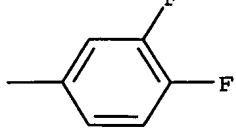
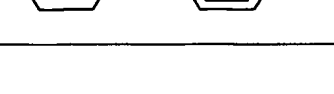
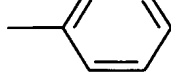
F = 202°C.

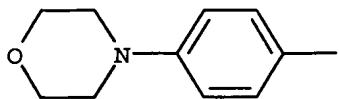
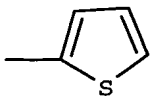
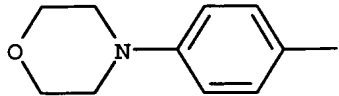
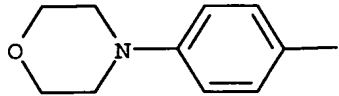
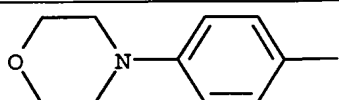
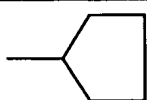
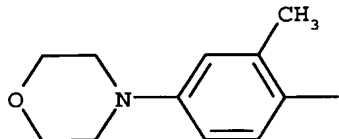
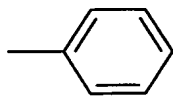
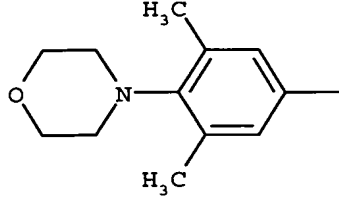
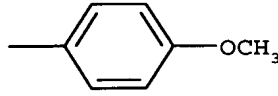
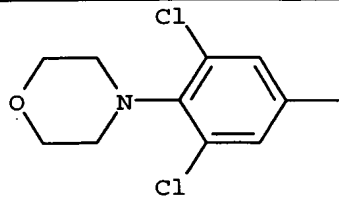
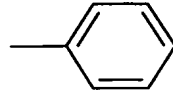
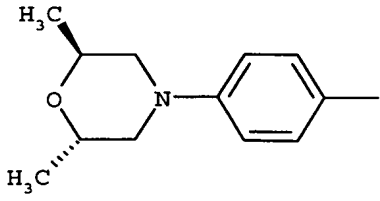
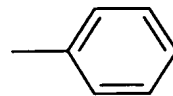
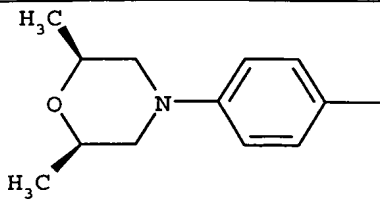
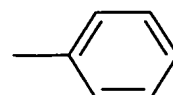
TABLEAU I

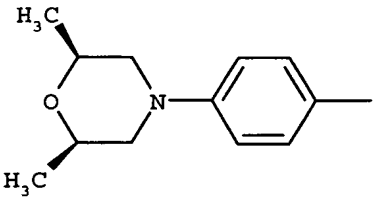
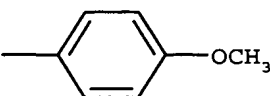
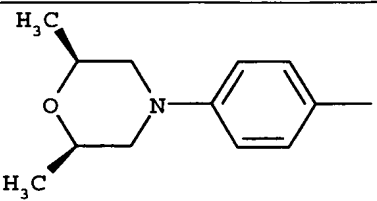
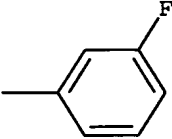
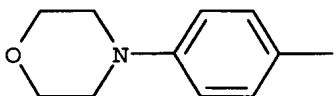
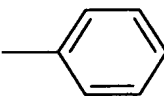
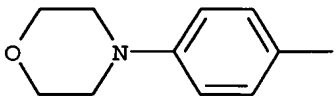
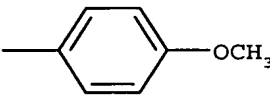
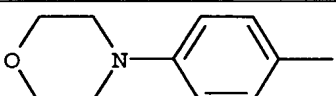
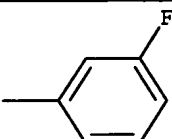
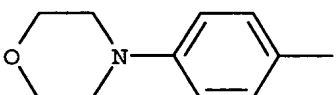
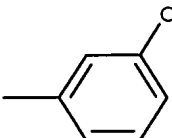
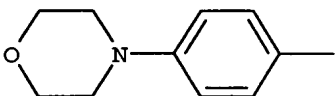
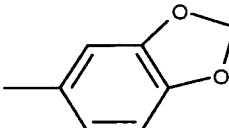
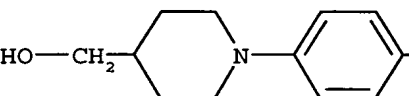
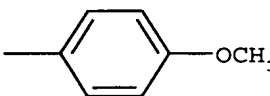
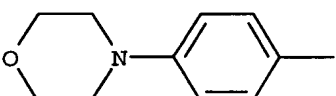
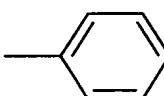


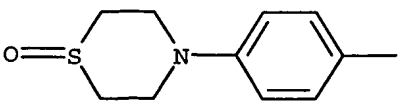
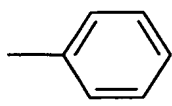
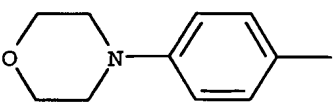
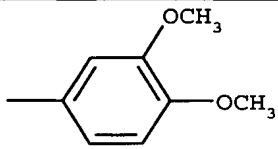
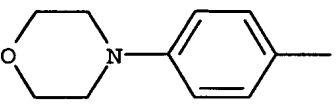
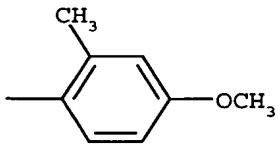
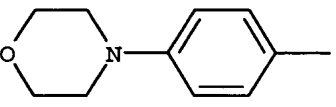
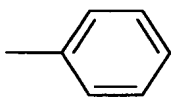
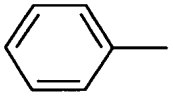
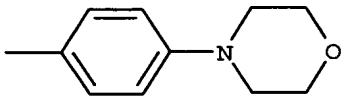
EX	R_1	R_2	R_3	R_4
1			CH_3	H
2			CH_3	H
3*			CH_3	H
4			CH_3	H
5			CH_3	H
6			CH_3	H
7			CH_3	H
8			CH_3	H

9			CH ₃	H
10			CH ₃	H
11			CH ₃	H
12			CH ₃	H
13			CH ₃	H
14			CH ₃	H
15			CH ₃	H
16			CH ₃	H
17			CH ₃	H
18			CH ₃	H

19			CH ₃	H
20			CH ₃	H
21			CH ₃	H
22			CH ₃	H
23			CH ₃	H
24			CH ₃	H
25			CH ₃	H
26			CH ₃	H
27			CH ₃	H

28			CH ₃	H
29		-C ₂ H ₅	CH ₃	H
30		-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H
31			CH ₃	H
32			CH ₃	H
33			CH ₃	H
34			CH ₃	H
35			CH ₃	H
36			CH ₃	H

37			CH ₃	H
38			CH ₃	H
39			CH ₃	CH ₃
40			CH ₃	CH ₃
41			CH ₃	CH ₃
42			CH ₃	CH ₃
43			CH ₃	CH ₃
44			CH ₃	H
45			CH ₃	OH

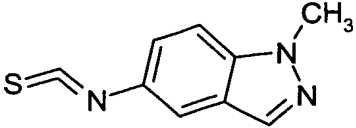
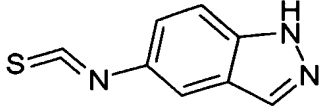
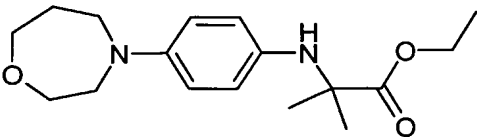
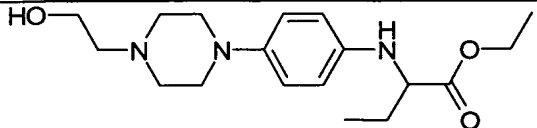
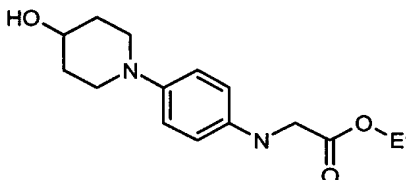
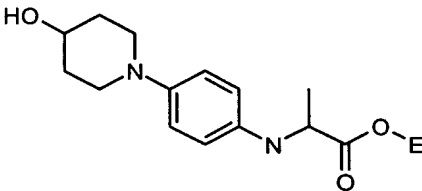
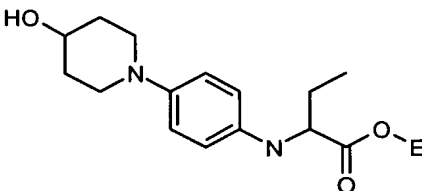
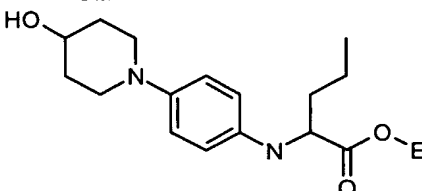
46			CH ₃	H
47			CH ₃	CH ₃
48			CH ₃	OH
49			H	H
50			CH ₃	H

* : chlorhydrate de l'exemple 2

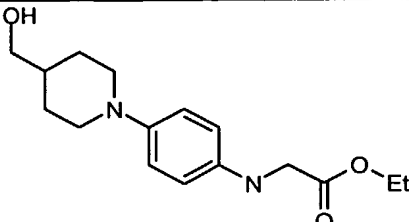
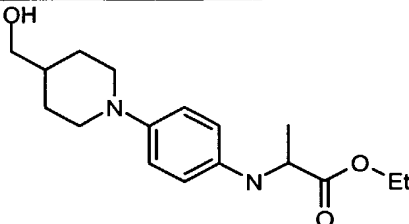
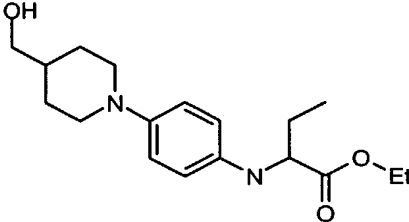
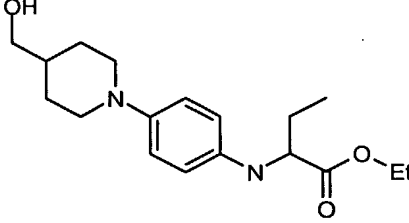
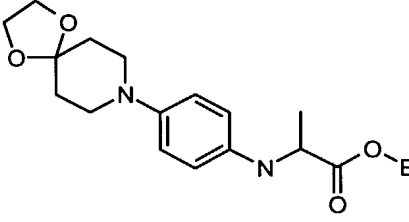
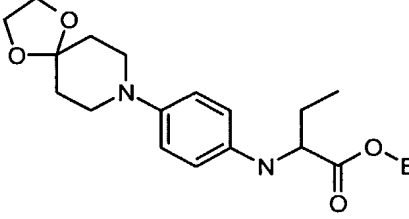
TABLEAU II

Préparation No.	Structure	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode (*)
XVII		107	Solide jaune	66	I
XVIII		98	Poudre beige	67	I
XIX		123	Solide beige	53	I
XX		98	Poudre jaune	89	XI
XXI		RMN	Huile violette	97	XII
XXII		RMN	Huile marron clair	64	I
XXIII		RMN	Huile jaune	88	I
XXIV		RMN	Huile jaune	91	I

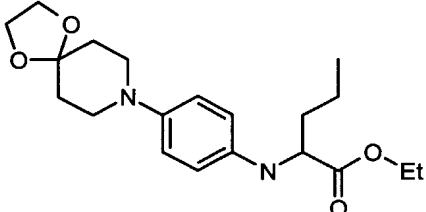
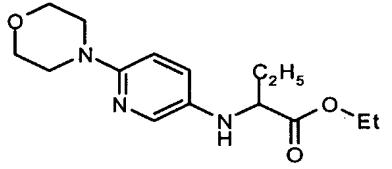
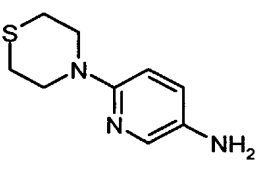
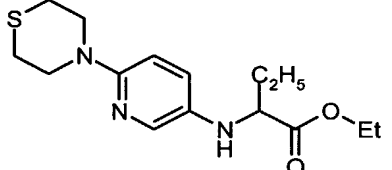
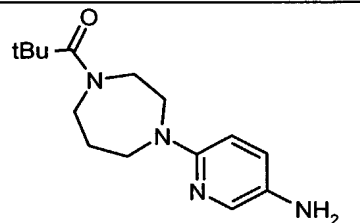
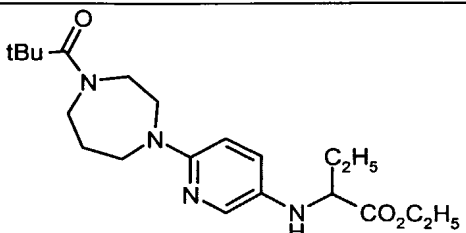
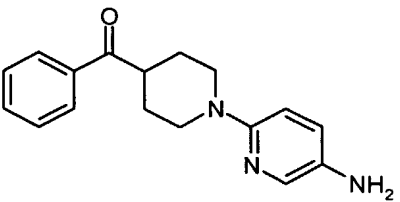
5 (*) Méthode utilisée par analogie à celle décrite dans la préparation dont le numéro est indiqué

Préparation No. .	Structure	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode (*)
XXV		81	Poudre marron	100	IV
XXVI		> 260	Poudre jaune	30	IV
XXVII		RMN	Huile jaune	79	I
XXVIII		RMN	Huile marron	59	I
XXIX			Huile marron	52	I
XXX		60-70	gomme	84	I
XXXI		RMN	Huile noire	7	I
XXXII		RMN	Huile noire	91	I

(*) Méthode utilisée par analogie à celle décrite dans la préparation dont le numéro est indiqué

Préparation No.	Structure	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode (*)
XXXV		61	Cristaux Blancs	62	I
XXXVI		92-94	Cristaux blancs	57	I
XXXVII		90-92	Cristaux blancs	57	I
XXXVIII		58-60	Cristaux beiges	46	I
XXXIX		81	Solide marron clair	76	I
XL		60	Solide jaune	72	I

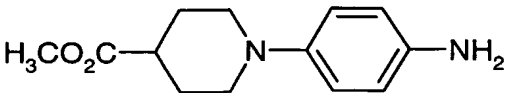
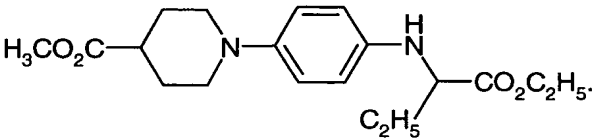
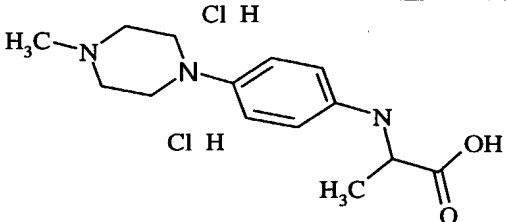
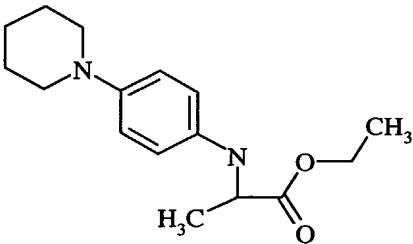
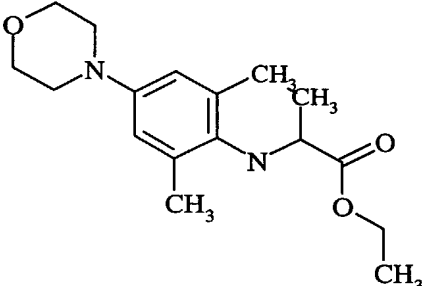
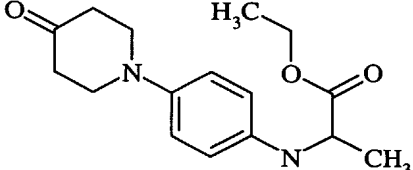
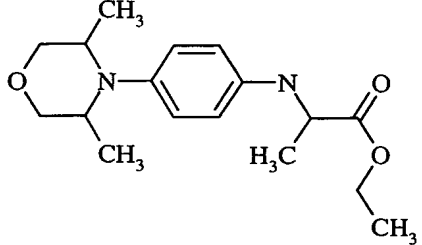
(*) Méthode utilisée par analogie à celle décrite dans la préparation dont le numéro est indiqué

Préparation No.	Structure	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode (*)
XLI		RMN	Huile jaune	63	I
XLIII		67	Solide violet	92	I
XLIV		RMN	Huile violette	90	XII
XLV		RMN	Huile violette	72	I
XLVI		RMN	Mousse violette	100	XII
XLVII		RMN	Huile violette	92	I
XLVIII		146	Poudre rose violacé	60	XII

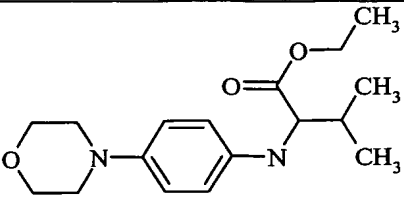
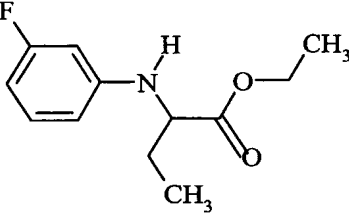
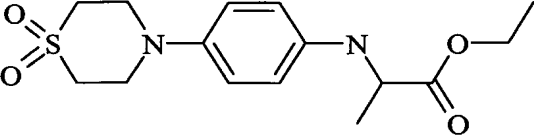
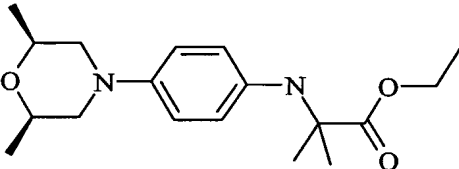
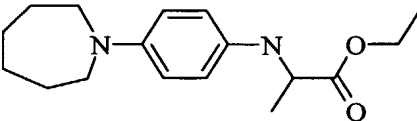
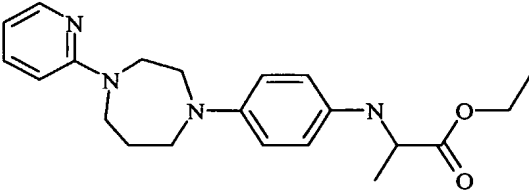
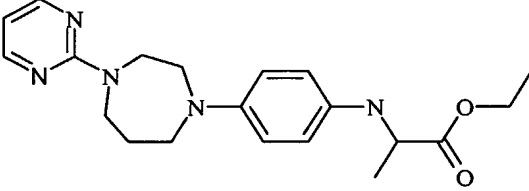
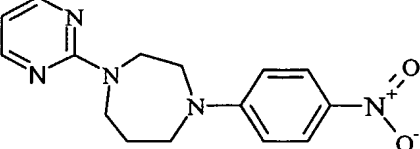
(*) Méthode utilisée par analogie à celle décrite dans la préparation dont le numéro est indiqué

Préparation No.	Structure	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode (*)
IL		RMN	Huile violette	72	I
L		159	Solide brun	65	XII
LI		93	Solide beige	49	I
LII		RMN	Solide collant	42	I
LIII		RMN	Solide collant	42	I
LIV		RMN	Huile brune	8	IV
LV		160	Poudre rosée	71	XII
LVI		RMN	Huile claire	63	I

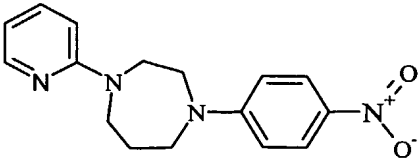
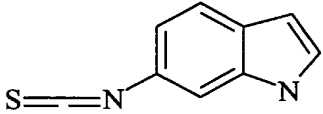
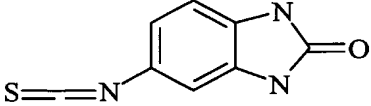
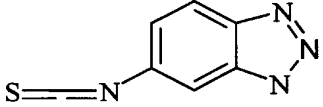
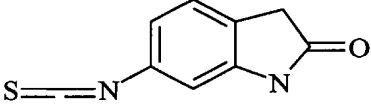
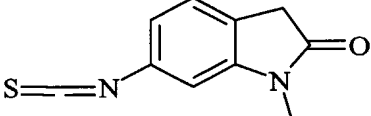
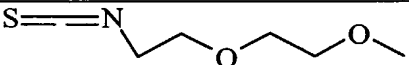
(*) Méthode utilisée par analogie à celle décrite dans la préparation dont le numéro est indiqué

Préparation No.	Structure	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode (*)
LVII		74	Poudre violette	87	XII
LVIII		RMN	Huile	52	I
LIX		124	Solide marron	100	VII
LX		RMN	Solide beige	71	Prep I
LXI		RMN	Huile jaune	60	Prep I
LXII		RMN	Pâte orange	17	Prep I
LXIII		RMN	Huile jaune	57	P

(*) Méthode utilisée par analogie à celle décrite dans la préparation dont le numéro est indiqué

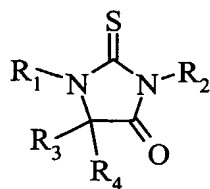
Préparation No.	Structure	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode (*)
LXIV		97	Poudre marron	7	Prep I
LXV		RMN	Huile orange	66	Prep I
LXVI		RMN	Gomme rose	40	Prep I
LXVII		RMN	Huile orange	83	Prep I
LXVIII		RMN	Huile noire	66	Prep I
LXIX		RMN	Huile brune	61	P
LXX		RMN	Solide jaune	75	P
LXXI		170	Solide jaune	99	Prep XI

(*) Méthode utilisée par analogie à celle décrite dans la préparation dont le numéro est indiqué

Préparation No.	Structure	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode (*)
LXXII		135	Solide jaune	92	Prep XI
LXXIII		RMN	Cristaux blancs	30	Prep IV
LXXIV		260	Poudre beige	90	Prep IV
LXXV		196	Poudre jaune	76	Prep IV
LXXVI		224	Cristaux marron	78	Prep IV
LXXVII		RMN	Cristaux jaunes	47	Prep IV
LXXVIII			Non isolé		Prep IV

(*) Méthode utilisée par analogie à celle décrite dans la préparation dont le numéro est indiqué

TABLEAU III



5

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
51			CH ₂ CH ₃	H	164	Solide blanc	27	F
52			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	136	Poudre rosée	23	E
53			CH ₃	H	218 - 220	Poudre grisâtre	75	F
54			CH ₂ CH ₃	H	188 - 190	Poudre blanche	67	F
55			(CH ₂) ₂ CH ₃	OH	264	Poudre grisâtre	46	F
56			CH ₂ CH ₃	H	222	Poudre grisâtre	13	F
57			CH ₂ CH ₃	H	128	Solide jaunâtre	63	F
58			CH ₃	H	171	Solide blanc	13	E
59			CH ₂ CH ₃	H	138	Poudre blanche	52	E

TABLEAU III (suite)

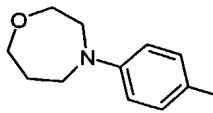
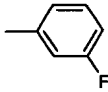
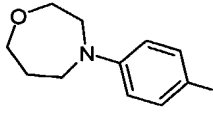
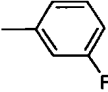
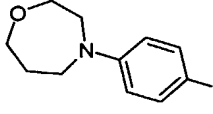
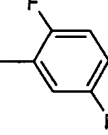
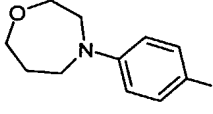
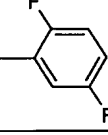
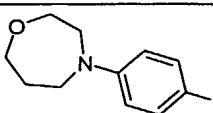
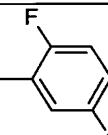
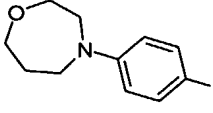
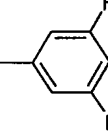
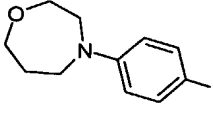
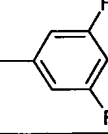
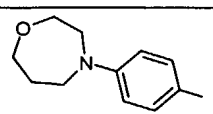
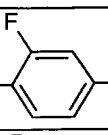
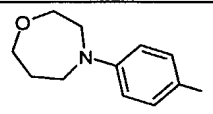
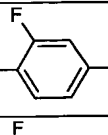
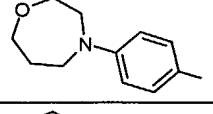
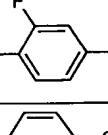
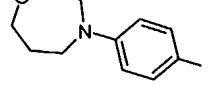
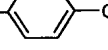
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
60			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	120	Solide jaune pâle	20	F
61			CH ₃	CH ₃	158	Solide blanc	60	F
62			CH ₃	H	148	Solide blanc	80	F
63			CH ₂ CH ₃	H	131	Poudre blanche	43	E
64			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	148	Solide blanc	51	F
65			CH ₂ CH ₃	H	109	Poudre jaune	86	F
66			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	135 - 150	Solide jaune pâle	56	F
67			CH ₃	H	122	Solide blanc	64	F
68			CH ₂ CH ₃	H	85 - 90	Mousse jaune	65	F
69			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	150	Solide jaune pâle	49	F
70			CH ₃	H	144	Solide blanc	89	F

TABLEAU III (suite)

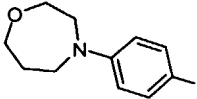
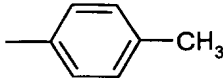
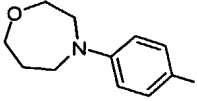
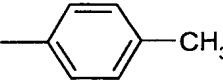
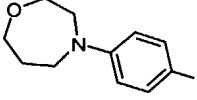
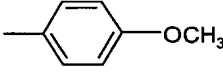
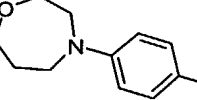
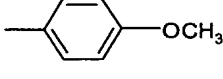
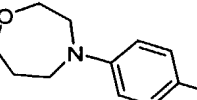
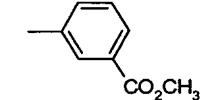
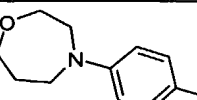
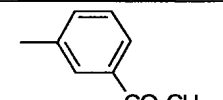
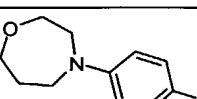
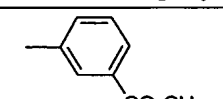
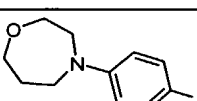
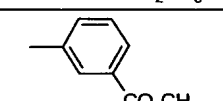
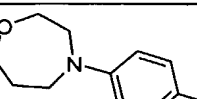
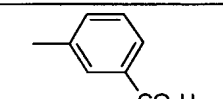
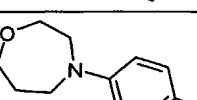
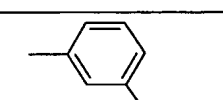
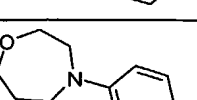
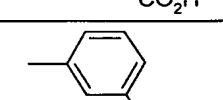
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
71			CH ₂ CH ₃	H	126	Poudre blanche	66	F
72			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	135	Solide jaune pâle	25	E
73			CH ₂ CH ₃	H	147	Poudre blanche	92	F
74			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	138	Solide beige clair	57	F
75			CH ₃	H	131	Solide blanc	89	F
76			CH ₂ CH ₃	H	138	Poudre blanche	78	F
77			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	107	Solide rosé	30	F
78			CH ₃	CH ₃	118	Mousse rose	91	F
79			CH ₃	H	190	Solide beige	59	F
80			CH ₂ CH ₃	H	198	Solide crème	36	F
81			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	110 145	Solide vitreux jaune	30	F

TABLEAU III (suite)

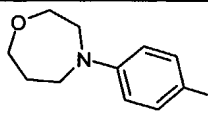
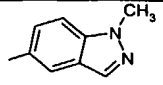
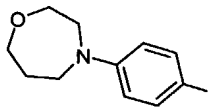
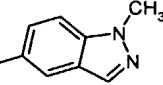
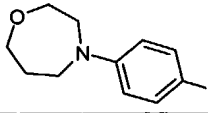
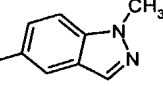
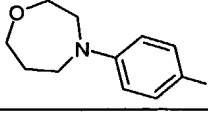
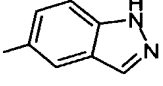
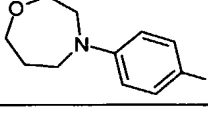
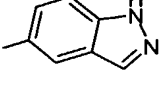
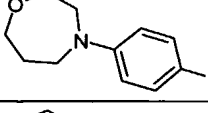
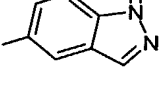
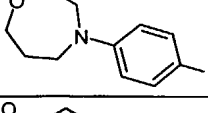
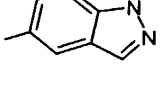
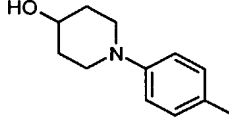

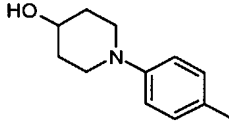

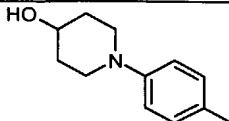

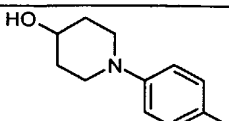
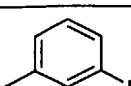
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
82			CH ₃	H	200 - 202	Poudre blanche	86	F
83			CH ₂ CH ₃	H	169 - 171	Poudre blanche	86	F
84			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	138 - 140	Poudre blanche	59	F
85			CH ₃	H	158 - 175	Poudre jaune pâle	67	F
86			CH ₂ CH ₃	H	230 - 232	Poudre beige clair	71	F
87			(CH ₂) ₂ CH ₃	H	228 - 230	Poudre jaune pâle	58	F
88			CH ₃	CH ₃	250	Solide blanc	38	F
89			CH ₃	H	173	Poudre blanche	75	M
90			C ₂ H ₅	H	194	Poudre blanche	47	M
91			C ₃ H ₇	H	80- 90	Mousse blanche	66	M
92			CH ₃	H	70	Poudre blanche	65	M

TABLEAU III (suite)

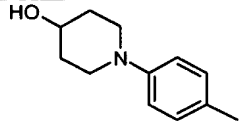
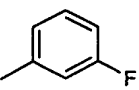
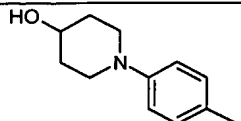
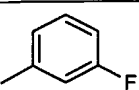
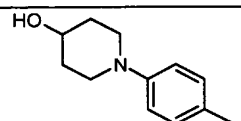
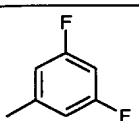
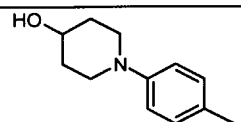
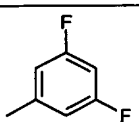
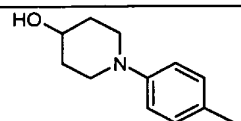
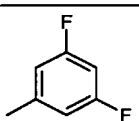
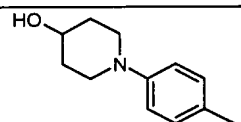
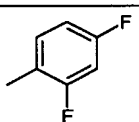
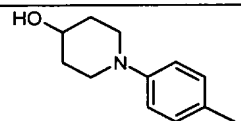
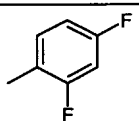
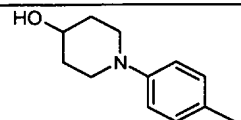
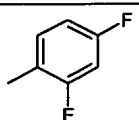
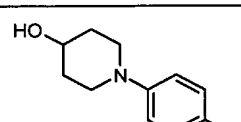
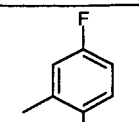
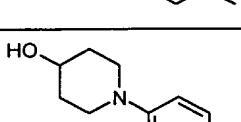
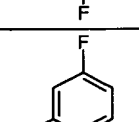
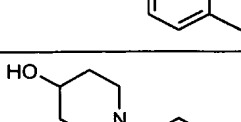
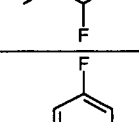
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
93			C ₂ H ₅	H	97	Cristaux beiges	30	M
94			C ₃ H ₇	H	103	Cristaux beiges	54	M
95			CH ₃	H	90- 100	Mousse blanche	70	M
96			C ₂ H ₅	H	98	Poudre blanche	52	M
97			C ₃ H ₇	H	161	Poudre blanche	38	M
98			CH ₃	H	60	Poudre blanche	17	M
99			C ₂ H ₅	H	60- 70	Poudre beige	51	M
100			C ₃ H ₇	H	99	Poudre blanche	47	M
101			CH ₃	H	60	Poudre blanche	67	M
102			C ₂ H ₅	H	80- 90	Poudre blanche	38	M
103			C ₃ H ₇	H	100	Poudre beige	61	M

TABLEAU III (suite)

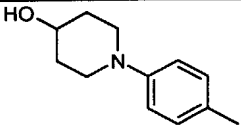
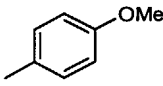
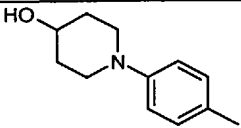
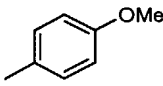
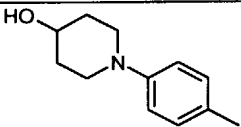
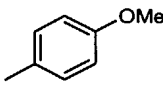
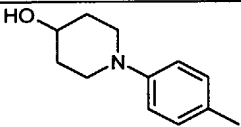
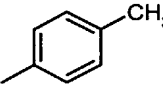
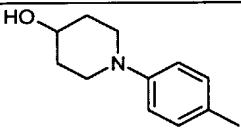
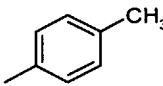
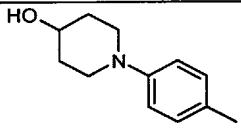
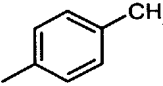
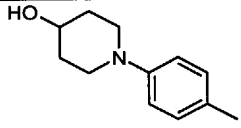
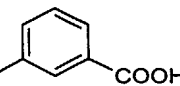
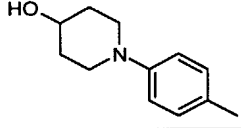
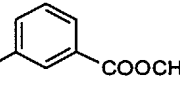
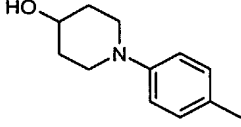
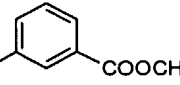
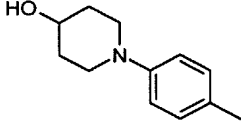
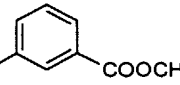
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
104			CH ₃	H	90	Poudre blanche	57	M
105			C ₂ H ₅	H	80-90	Poudre beige	29	M
106			C ₃ H ₇	H	149	Poudre blanche	54	M
107			CH ₃	H	60	Poudre blanche	69	M
108			C ₂ H ₅	H	80-93	Poudre blanche	41	M
109			C ₃ H ₇	H	163	Poudre beige	64	M
110			CH ₃	H	152	Poudre marron	16	M
111			CH ₃	H	105	Mousse blanche	77	M
112			C ₂ H ₅	H	104	Poudre beige	11	M
113			C ₃ H ₇	H	80	Cristaux beiges	37	M

TABLEAU III (suite)

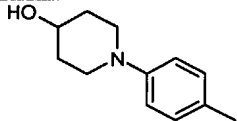
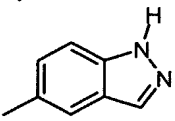
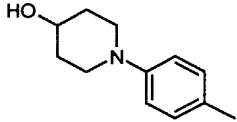
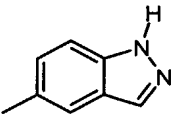
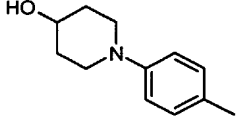
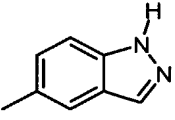
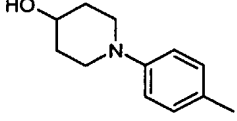
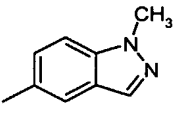
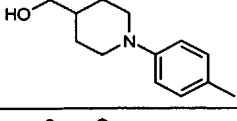
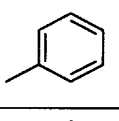
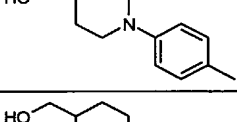
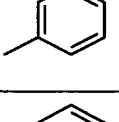
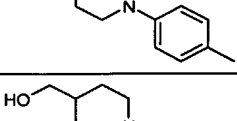
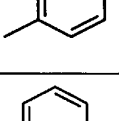
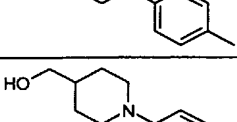
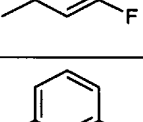
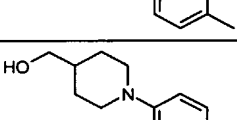
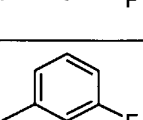
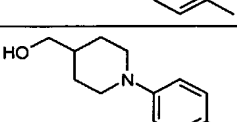
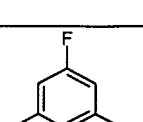


Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
114			CH ₃	H	130-140	Poudre blanche	44	M
115			C ₂ H ₅	H	120-130	Poudre blanche	16	M
116			C ₃ H ₇	H	154	Poudre blanche	11	M
117			CH ₃	H	130	Poudre blanche	21	M
118			CH ₃	H	192-194	Cristaux blancs	70	F
119			C ₂ H ₅	H	146-148	Cristaux blancs	66	F
120			C ₃ H ₇	H	120-122	Cristaux blancs	55	F
121			CH ₃	H	168-170	Cristaux blancs	46	F
122			C ₂ H ₅	H	146-148	Cristaux blancs	53	F
123			C ₃ H ₇	H	116-118	Cristaux blancs	51	F
124			CH ₃	H	168-170	Cristaux blancs	46	F

TABLEAU III (suite)

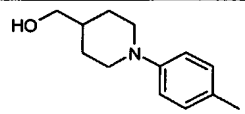
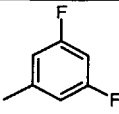
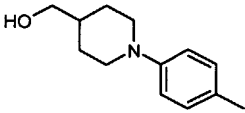
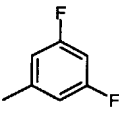
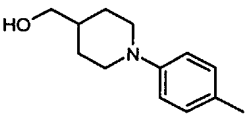
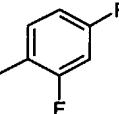
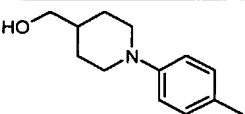
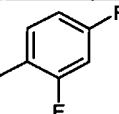
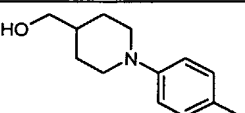
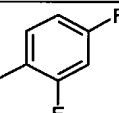
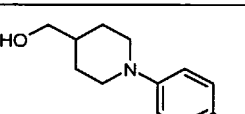
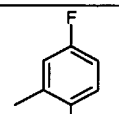
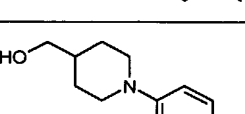
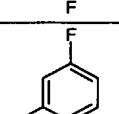
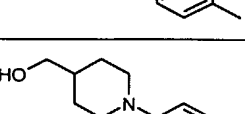
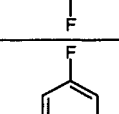
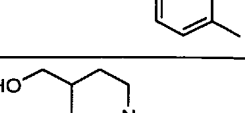
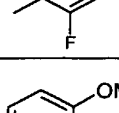
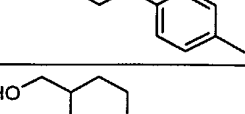
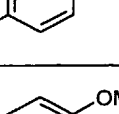
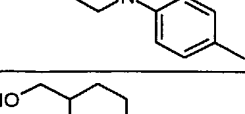
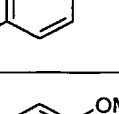
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
125			C ₂ H ₅	H	146-148	Cristaux blancs	52	F
126			C ₃ H ₇	H	110-112	Cristaux jaune pale	57	F
127			CH ₃	H	162-164	Cristaux blancs	44	F
128			C ₂ H ₅	H	110-112	Cristaux beiges	46	F
129			C ₃ H ₇	H	112-114	Cristaux blancs	23	F
130			CH ₃	H	166-168	Cristaux blancs	37	F
131			C ₂ H ₅	H	140-142	Cristaux blancs	63	F
132			C ₃ H ₇	H	130-132	Cristaux Jaune pâle	40	F
133			CH ₃	H	182-184	Cristaux blancs	81	F
134			C ₂ H ₅	H	130-132	Cristaux blancs	66	F
135			C ₃ H ₇	H	90-92	Cristaux blancs	44	F

TABLEAU III (suite)

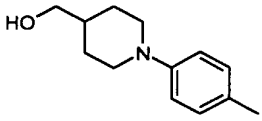
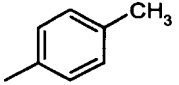
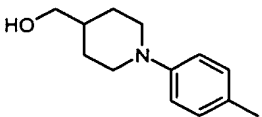
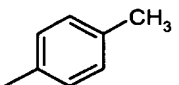
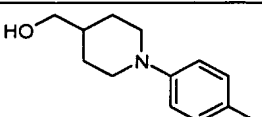
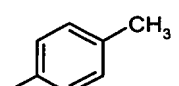
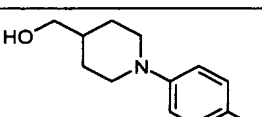
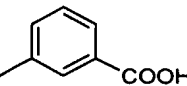
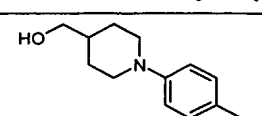
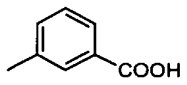
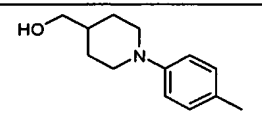
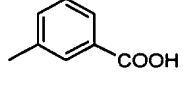
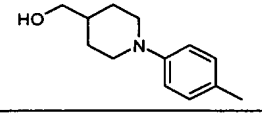
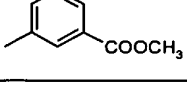
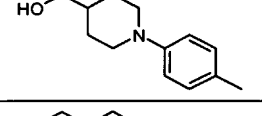
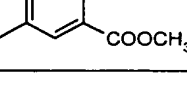
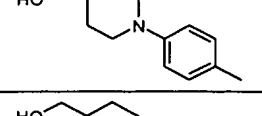
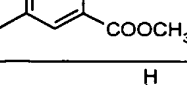
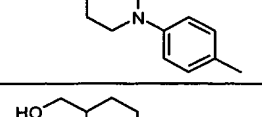
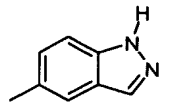
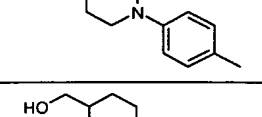
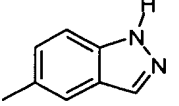
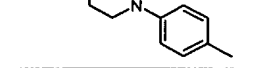
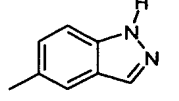
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
136			CH ₃	H	160-162	Cristaux blancs	78	F
137			C ₂ H ₅	H	164-166	Cristaux blancs	57	F
138			C ₃ H ₇	H	134-136	Cristaux blancs	49	F
139			CH ₃	H	134-136	Cristaux beiges	20	F
140			C ₂ H ₅	H	118-120	Cristaux beiges	16	F
141			C ₃ H ₇	H	140-142	Cristaux beiges	5	F
142			CH ₃	H	104-106	Cristaux blancs	50	F
143			C ₂ H ₅	H	138-140	Cristaux blancs	50	F
144			C ₃ H ₇	H	70-72	Cristaux beiges	44	F
145			CH ₃	H	168-170	Cristaux blancs	41	F
146			C ₂ H ₅	H	134-136	Cristaux blancs	55	F
147			C ₃ H ₇	H	134-136	Cristaux jaunes	34	F

TABLEAU III (suite)

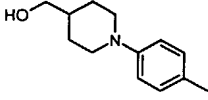
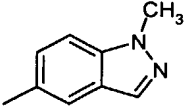
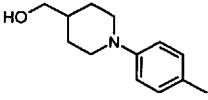
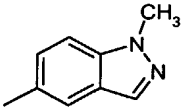
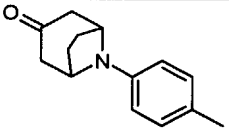
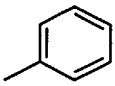
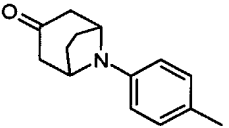
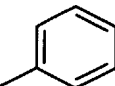
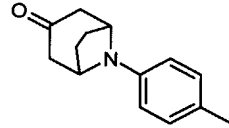
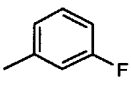
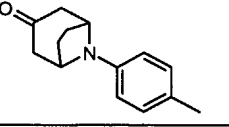
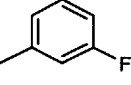
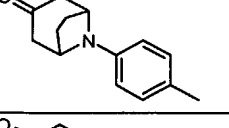
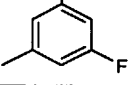
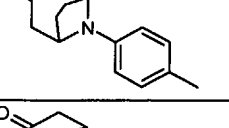
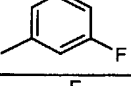
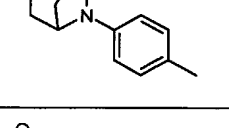
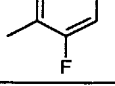
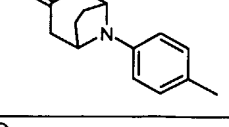
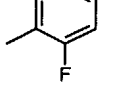
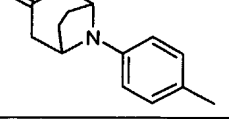
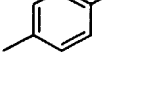
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
148			CH ₃	H	232-234	Cristaux roses	16	F
149			C ₂ H ₅	H	102-104	Cristaux beiges	11	E
150			C ₂ H ₅	H	199	Solide beige	50	F
151			C ₃ H ₇	H	52	Solide amorphe	41	F
152			C ₂ H ₅	H	170-190	Solide beige	49	F
153			C ₃ H ₇	H	48	Solide amorphe	44	F
154			C ₂ H ₅	H	174	Solide beige	41	F
155			C ₃ H ₇	H	47	Solide amorphe	48	F
156			C ₂ H ₅	H	188	Solide beige	48	F
157			C ₃ H ₇	H	55	Solide amorphe	72	F
158			C ₃ H ₇	H	45	Solide amorphe	25	F

TABLEAU III (suite)

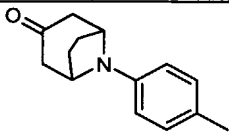
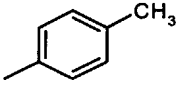
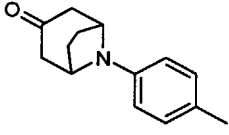
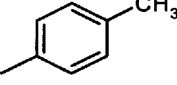
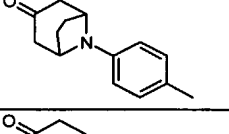
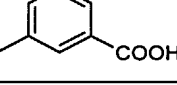
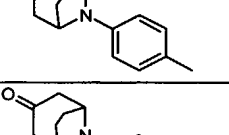
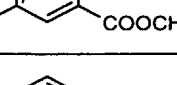
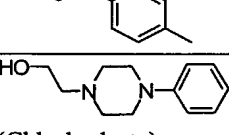
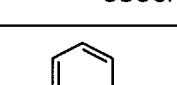
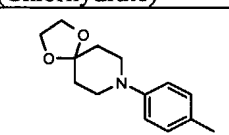
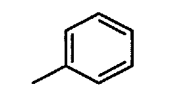
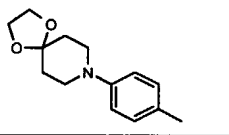
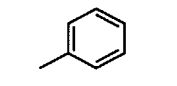
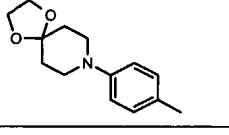
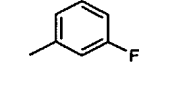
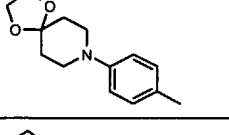
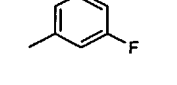
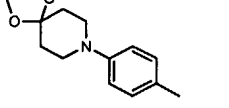
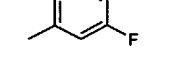


Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
159			C ₂ H ₅	H	126-142	Solide beige	39	F
160			C ₃ H ₇	H	53	Solide amorphe	54	F
161			C ₃ H ₇	H	59	Solide amorphe	32	F
162			C ₂ H ₅	H	110-128	Solide blanc	37	F
163			C ₃ H ₇	H	60	Solide amorphe	58	F
164	 (Chlorhydrate)		CH ₂ CH ₃	H	136-145	Solide marron	9	F
165			C ₂ H ₅	H	155	Solide blanc	81	F
166			C ₃ H ₇	H	157	Solide blanc	90	F
167			CH ₃	H	176	Solide beige	76	F
168			C ₂ H ₅	H	146	Solide beige	66	F
169			C ₃ H ₇	H	140	Solide beige	61	F

TABLEAU III (suite)

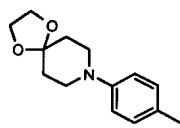
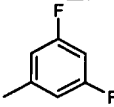
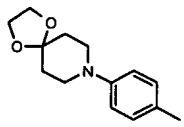
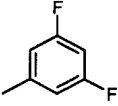
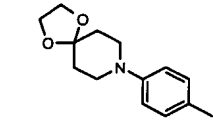
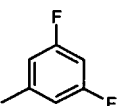
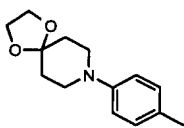
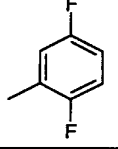
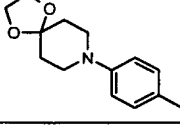
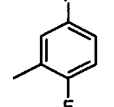
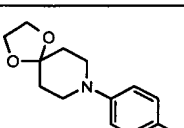
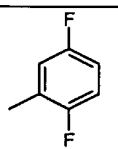
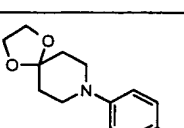
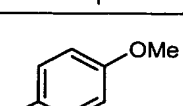
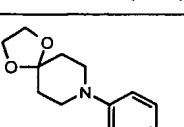
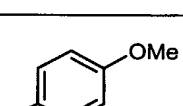
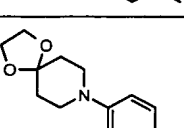
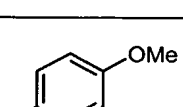
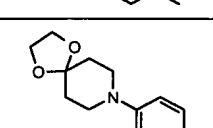
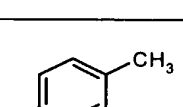
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
170			CH ₃	H	125	Solide beige	58	F
171			C ₂ H ₅	H	167	Solide marron clair	75	F
172			C ₃ H ₇	H	157	Solide jaune pâle	25	F
173			CH ₃	H	176	Solide beige	72	F
174			C ₂ H ₅	H	141	Solide jaune	42	F
175			C ₃ H ₇	H	167	Solide jaune pâle	71	F
176			CH ₃	H	192	Solide jaune pâle	90	F
177			C ₂ H ₅	H	114	Solide jaune pâle	65	F
178			C ₃ H ₇	H	107	Solide blanc	50	F
179			CH ₃	H	164	Solide jaune pâle	76	F

TABLEAU III (suite)

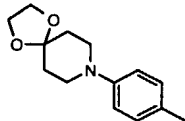
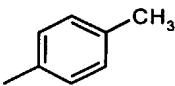
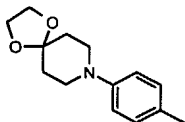
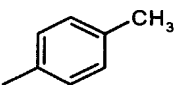
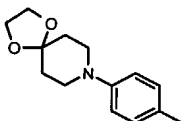
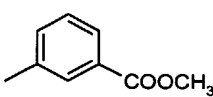
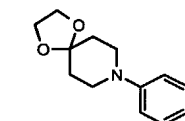
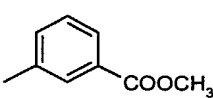
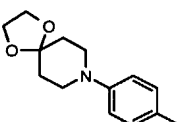
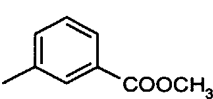
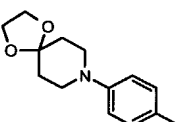
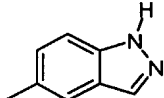
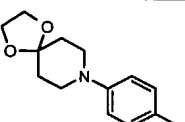
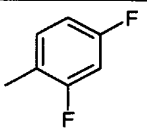
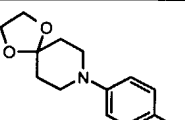
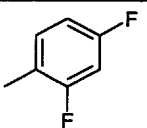
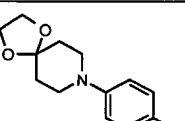
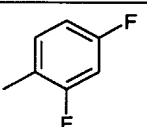
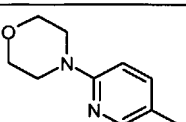
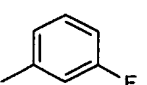
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
180			C ₂ H ₅	H	188	Solide jaune pâle	88	F
181			C ₃ H ₇	H	170	Solide blanc	82	F
182			CH ₃	H	98	Solide orange	98	F
183			C ₂ H ₅	H	146	Solide marron clair	81	F
184			C ₃ H ₇	H	144	Solide beige	12	F
185			C ₃ H ₇	H	250	Solide blanc	22	F
186			CH ₃	H	170	Solide marron clair	61	F
187			C ₂ H ₅	H	147	Solide beige marron	51	F
188			C ₃ H ₇	H	167	Solide blanc	87	F
189			C ₂ H ₅	H	171	Poudre blanche	43	F

TABLEAU III (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
190			C ₂ H ₅	H	147	Poudre blanche	54	F
191			C ₂ H ₅	H	110 - 124	Solide vitreux brun	60	F
192			C ₂ H ₅	H	188	Poudre rosée	85	F
193			C ₂ H ₅	H	98 - 110	Poudre verdâtre	10	F
194			C ₂ H ₅	H	125	Solide beige	49	F
195			C ₃ H ₇	H	48	Solide amorphe	52	F
196			C ₂ H ₅	H	120	Solide vitreux jaunâtre	57	F
197			C ₂ H ₅	H	188	Poudre blanche	67	F
198			C ₂ H ₅	H	128	Poudre jaune	51	F
199			C ₂ H ₅	H	190 - 192	Poudre verdâtre	7	F
200			C ₂ H ₅	H	220- 221	Cristaux beiges	80	F
201			C ₂ H ₅	H	202- 203	Poudre beige	66	F

TABLEAU III (suite)

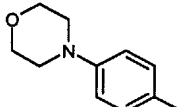
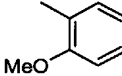
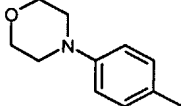
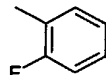
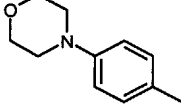
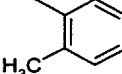
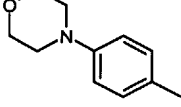
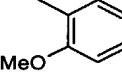
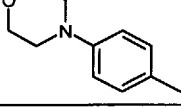
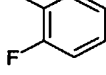
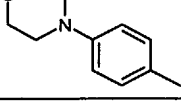
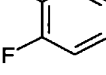
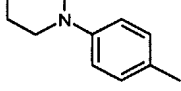
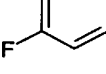
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F °C	Aspect	Rdt %	Méthode
202			CH ₂ CH ₃	H	105	Poudre blanche	56	F
203			CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	166	Solide blanc	81	F
204			CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	174	Solide blanc	68	F
205			CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	105	Poudre jaune pâle	92	F
206			CH ₃	CH ₃	228	Cristaux beiges	62	F
207			CH ₂ CH ₃	H	141- 142	Poudre beige rosée	57	F
208			CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	148	Poudre beige rosée	79	F

TABLEAU III (suite)

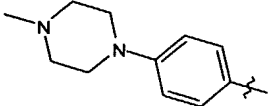
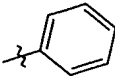
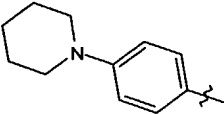
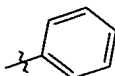
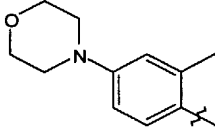
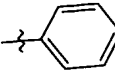
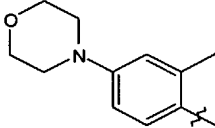
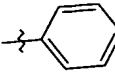
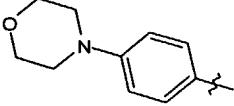
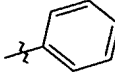
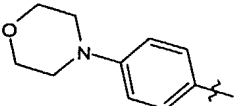
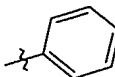
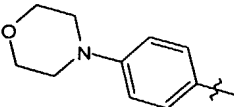
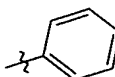
Exemple	R1	R2	R3	R4	F	Rdt %	Méthode
209			CH3	H	140	10	A
210			CH3	H	213	63	E
211			CH2		192	13	E
212			CH3	HO	148	30	Ex 45
213			CH3	H	234	100	SEL HBr
214			CH3	H	130	92	SEL Ms
215			CH3	H	160	50	SEL Sulf

TABLEAU III (suite)

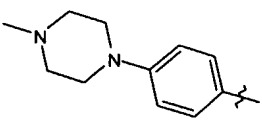
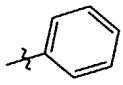
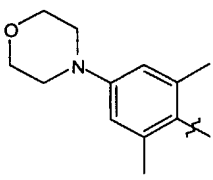
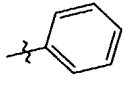
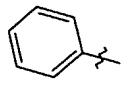
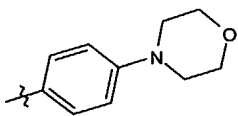
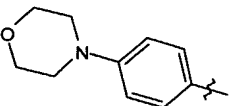
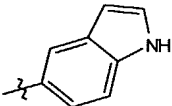
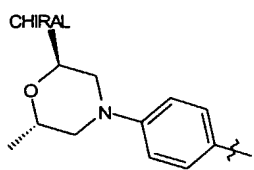
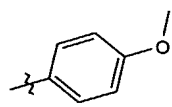
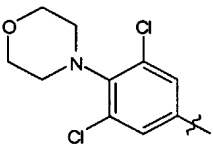
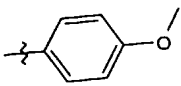
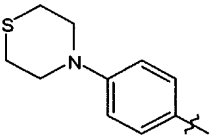
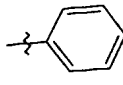
216			CH3	H	177	94	SEL HCl
217			CH3	H	196	72	F
218			CH3	H	192	81	SEL HCl
219			CH3	H	252	56	E
220			CH3	H	130	34	E
221			CH3	H	270	12	A
222			CH3	H	210	43	E

TABLEAU III (suite)

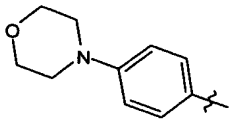
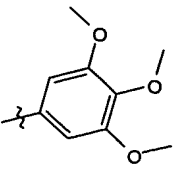
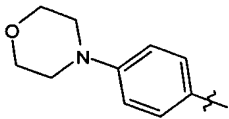
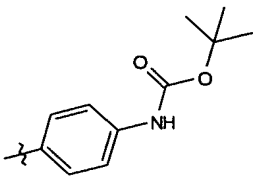
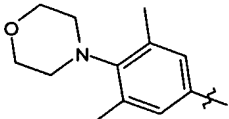
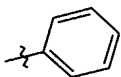
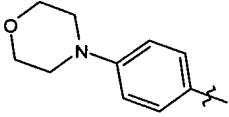
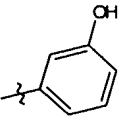
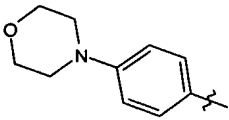
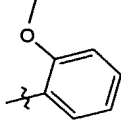
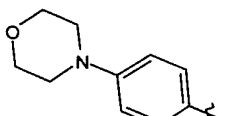
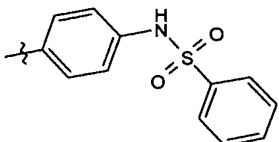
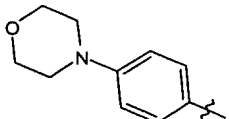
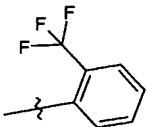
223			CH3	H	213	38	E
224			CH3	H	224	80	E
225			CH3	H	202	78	E
226			CH3	H		22	E
227			CH3	H	112	30	E
228			CH3	H	220	60	Ex 16 + RSO ₂ Cl
229			CH3	H	110	55	E

TABLEAU III (suite)

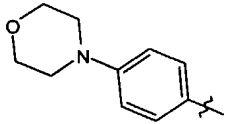
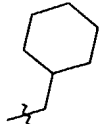
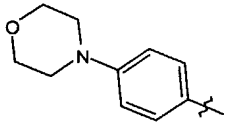
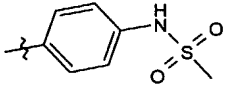
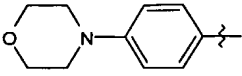
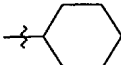
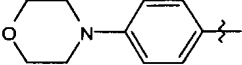

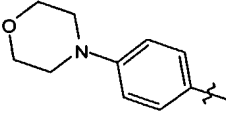

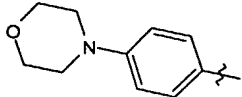
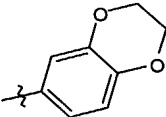
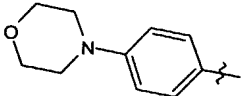
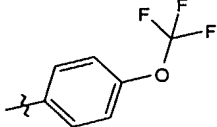
230			CH3	H	136	25	E
231			CH3	H	260	60	Ex 16 + RSO ₂ Cl
232			CH3	H	150	39	E
233			CH3	H	178	63	E
234			CH3	H	112	40	E
235			CH3	H	167	23	E
236			CH3	H	164	38	E

TABLEAU III (suite)

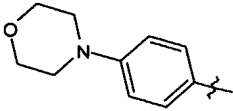
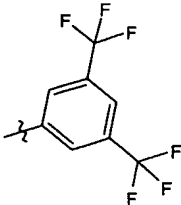
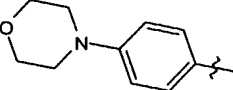
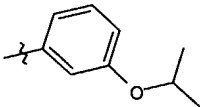
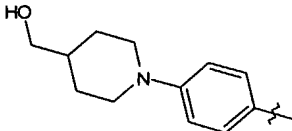
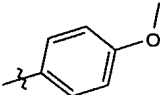
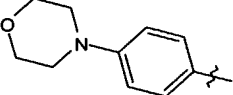
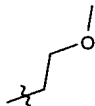
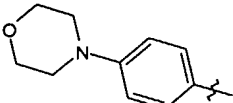
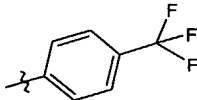
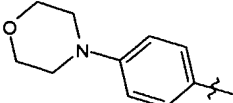
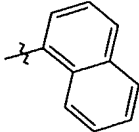
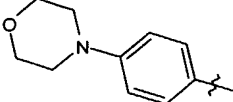
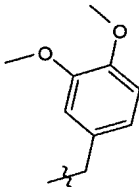
237			CH3	H	206	80	E
238			CH3	H	140	42	E
239			CH3	H	90	25	A
240			CH3	H	147	62	E
241			CH3	H	177	86	E
242			CH3	H	240	35	A
243			CH3	H	203	20	A

TABLEAU III (suite)

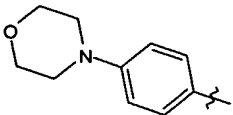
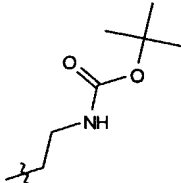
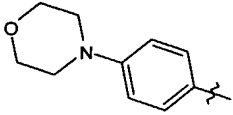
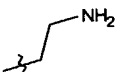
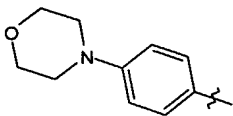
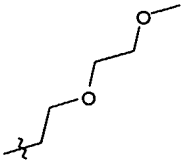
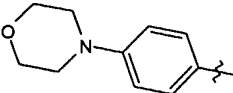
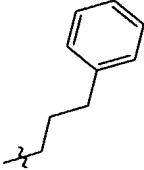
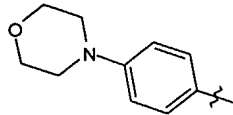
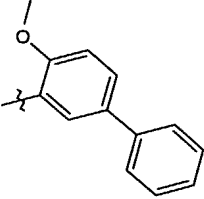
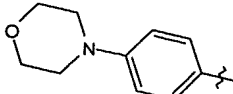
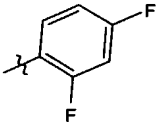
244			CH3	H	93	92	E
245			CH3	H	223	75	SEL 2TFa
246			CH3	H	RM N	68	E
247			CH3	H	RM N	67	A
248			CH3	H	260	30	A
249			CH3	H	148	23	A

TABLEAU III (suite)

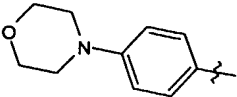
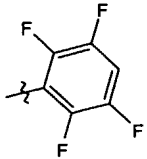
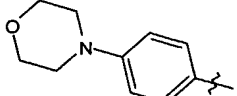
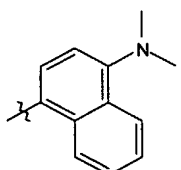
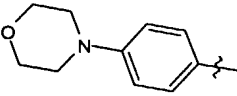
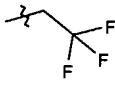
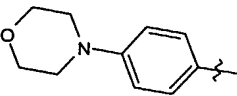
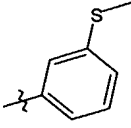
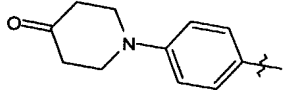
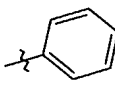
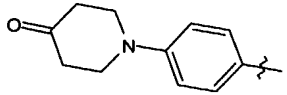
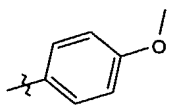
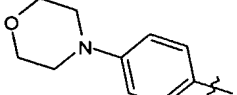
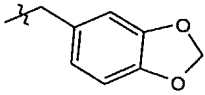
250			CH3	H	154	40	A
251			CH3	H	158	30	A
252			CH3	H	136	15	S
253			CH3	H	148	40	A
254			CH3	H	156	16	E
255			CH3	H	170	47	E
256			CH3	H		53	A

TABLEAU III (suite)

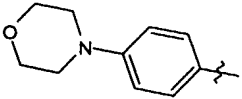
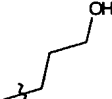
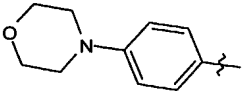
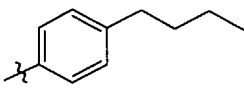
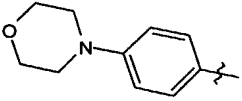

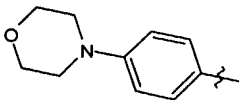

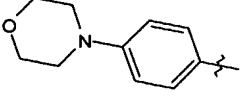
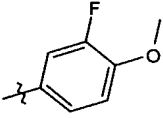
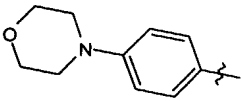
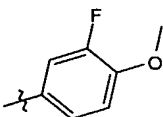
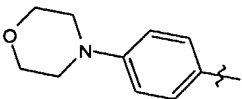
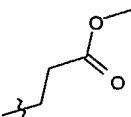
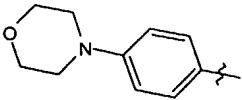
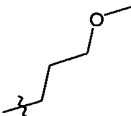
257			CH3	H		51	S
258			CH3	H		30	S
259			CH3	H	134	90	M
260			CH3	H	120	68	M
261			CH3	H	163	77	A
262			CH3	CH3	161	49	M
263			CH3	H		74	M
264			CH3	H		72	M

TABLEAU III (suite)

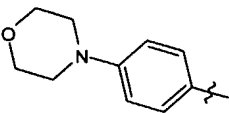
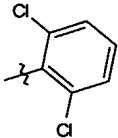
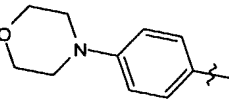

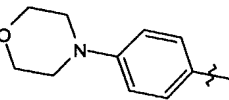
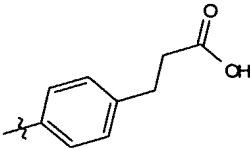
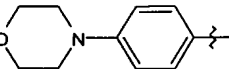
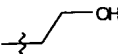
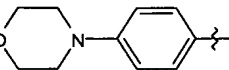
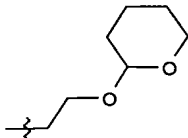
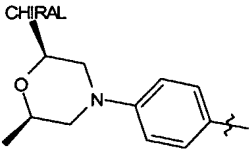
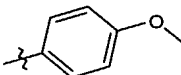
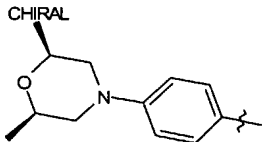
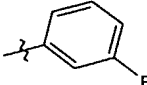
265			CH3	H	110	73	M
266			CH3	H	91	68	M
267			CH3	H		70	S
268			CH3	H	104	52	SEL 2TFa
269			CH3	H		24	A
270			CH3	CH3	216	57	E
271			CH3	CH3	200	77	E

TABLEAU III (suite)

272			CH3	H	190	77	M
273			CH3	H	208	94	M
274			CH3	H	244	84	M
275			CH3	H	200	80	A
276			CH3	H		50	S
277			CH3	H	123	25	S
278			CH3	H	161	58	M

TABLEAU III (suite)

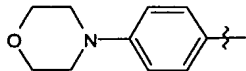
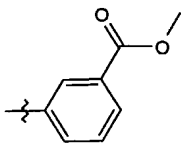
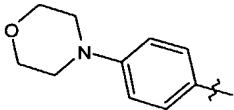
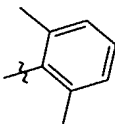
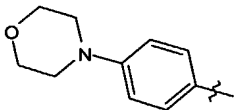
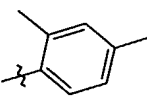
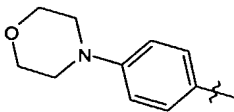
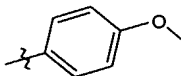
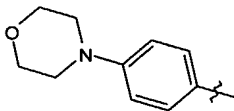
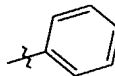
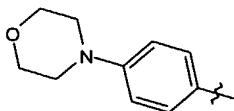
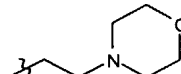
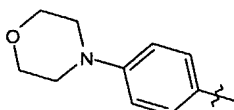
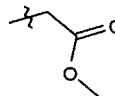
279			CH3	H	140	80	M
280			CH3	H	193	78	M
281			CH3	H	172	92	M
282			C2H5	H	96	50	E
283			C2H5	H	194	57	E
284			CH3	H	70	61	E
285			CH3	H		92	E

TABLEAU III (suite)

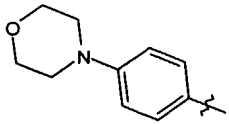
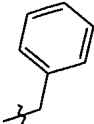
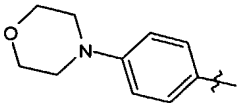
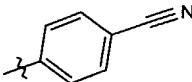
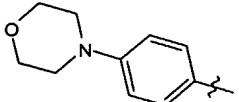
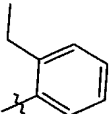
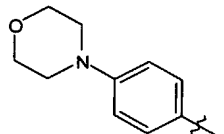
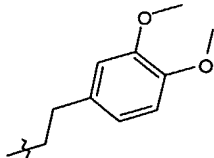
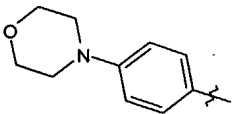
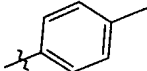
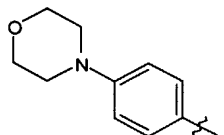
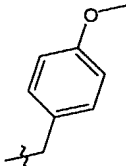
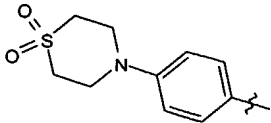
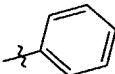
286			CH3	H	84	83	M
287			CH3	H	254	88	M
288			CH3	H	148	83	M
289			CH3	H	154	80	E
290			CH3	H	183	46	E
291			CH3	H	90	69	E
292			CH3	H	140	18	E

TABLEAU III (suite)

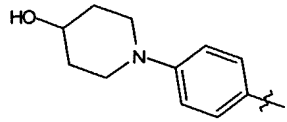
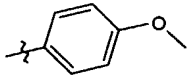
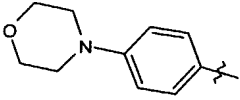
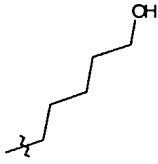
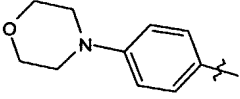
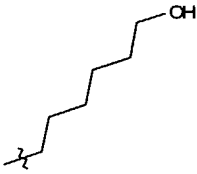
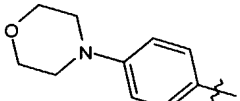
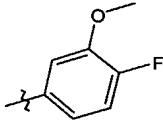
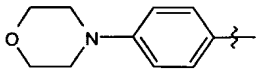
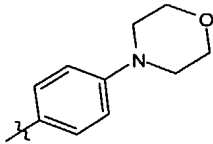
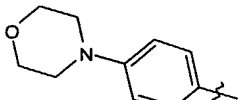
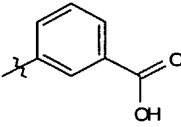
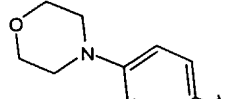
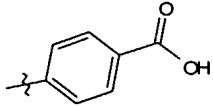
293			CH3	H	92	57	M
294			CH3	H		12	S
295			CH3	H		15	S
296			CH3	H	211	73	A
297			CH3	H	140	44	A
298			CH3	H	260	86	E
299			CH3	H	242	80	E

TABLEAU III (suite)

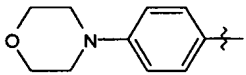
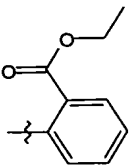
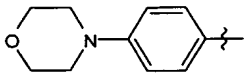
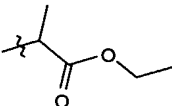
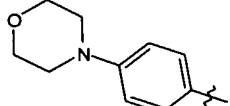
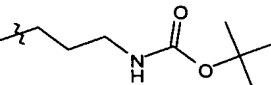
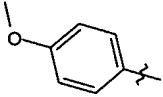
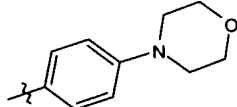
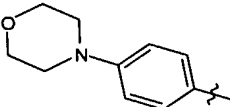
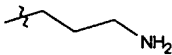
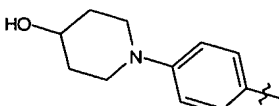
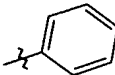
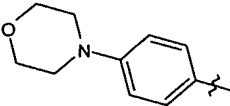

300			CH3	H	105	71	M
301			CH3	H		90	A
302			CH3	H		68	E
303			CH3	H	203	54	S
304			CH3	H	180	73	SEL 2TFa
305			CH3	H	190	75	M
306			CH3	H	144	22	A

TABLEAU III (suite)

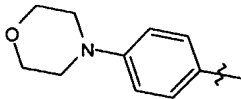
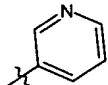
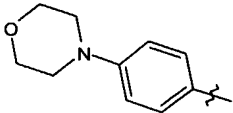
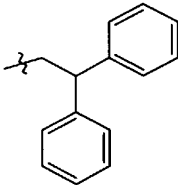
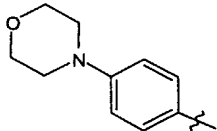
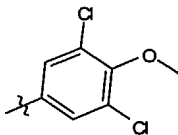
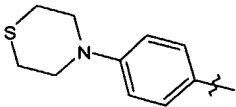
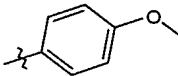
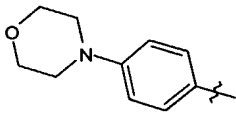
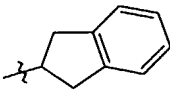
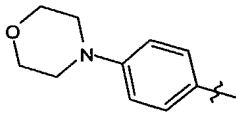
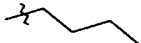
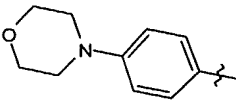
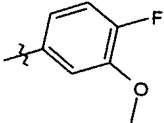
307			CH3	H	120	94	SEL 2HCl
308			CH3	H	90	64	M
309			CH3	H	180	29	A
310			CH3	H	173	12	E
311			CH3	H	183	71	M
312			CH3	H		58	M
313			CH3	CH3	190	21	M

TABLEAU III (suite)

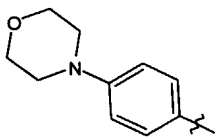
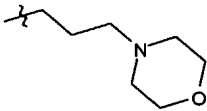
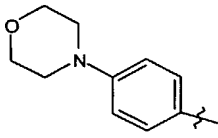
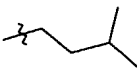
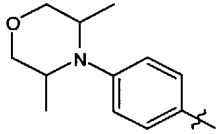
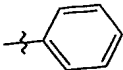
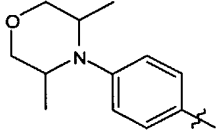
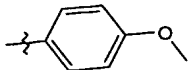
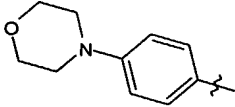
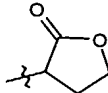
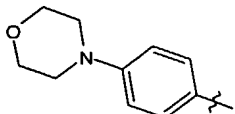
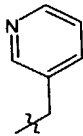
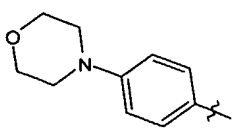
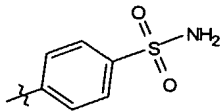
314			CH3	H		32	A
315			CH3	H		76	A
316			CH3	H	208	72	E
317			CH3	H	214	58	E
318			CH3	H	170	68	M
319			CH3	H	95	62	M
320			CH3	H	195	75	M

TABLEAU III (suite)

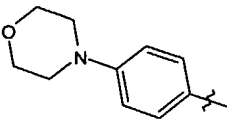
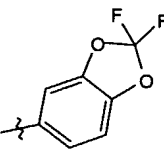
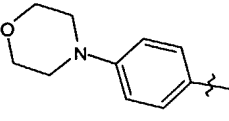
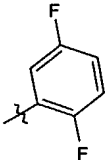
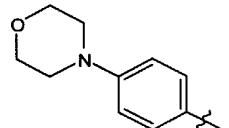

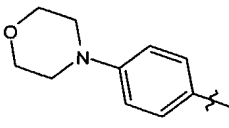
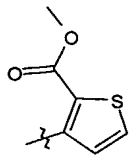
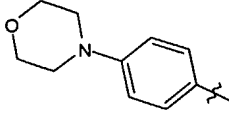
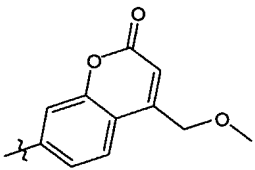
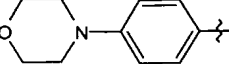
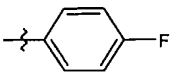
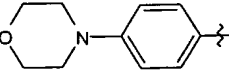
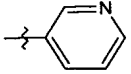
321			CH3	H	174	22	S
322			CH3	H	145	50	A
323			CH3	H	220	56	E
324			CH3	H	88	23	M
325			CH3	H		6	E
326			CH3	CH3	188	63	M
327			CH3	CH3	183	66	M

TABLEAU III (suite)

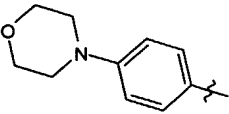
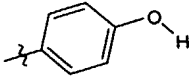
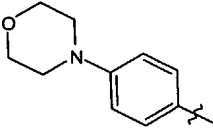
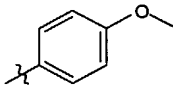
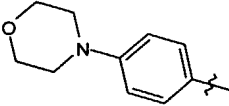
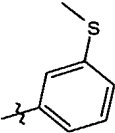
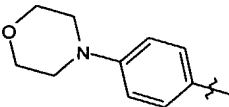
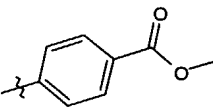
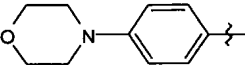
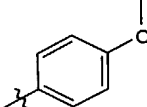
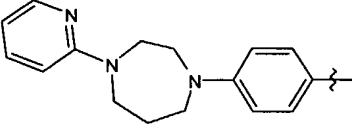
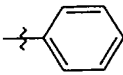
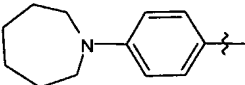
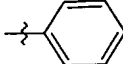
328			CH3	CH3	290	32	M
329			HO	CH3	240	10	Ex 45
330			CH3	CH3	204	73	M
331			CH3	CH3	260	80	M
332			CH2		224	9	Ex 1 +dmso reflux + air 8h
333			CH3	H	180	44	M
334			CH3	H	168	83	M

TABLEAU III (suite)

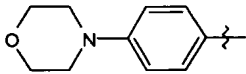
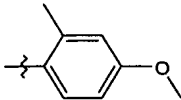
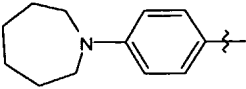
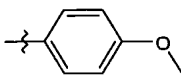
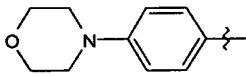
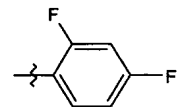
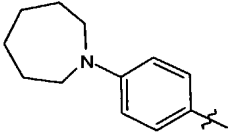
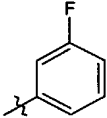
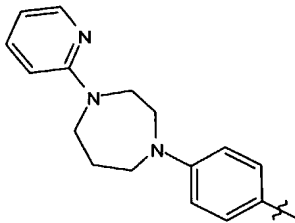
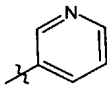
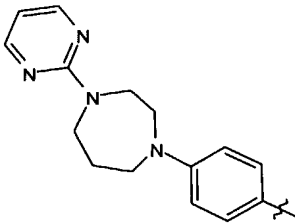
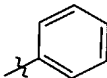
335			CH3	CH3	178	40	M
336			CH3	H	191	74	M
337			CH3	CH3	170	51	M
338			CH3	H	140	82	M
339			CH3	H	206	61	M
340			CH3	H	221	80	M

TABLEAU III (suite)

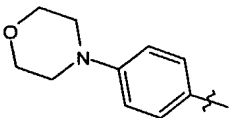
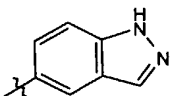
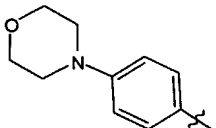
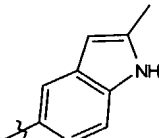
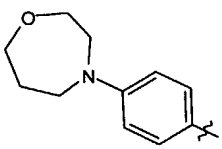
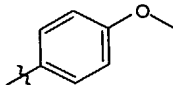
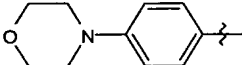
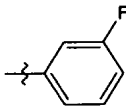
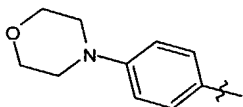
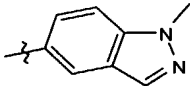
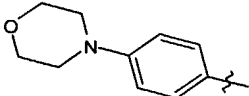
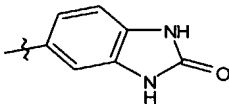
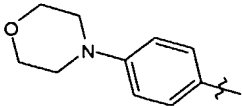
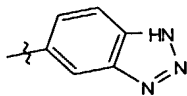
341			CH3	CH3	170	14	A
342			CH3	CH3	260	13	S
343			CH3	H	158	59	M
344			C2H5	H	161	12	M
345			CH3	CH3	228	50	A
346			CH3	CH3	174	17	A
347			CH3	CH3	260	81	A

TABLEAU III (suite)

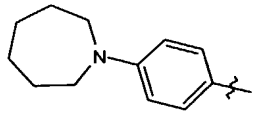
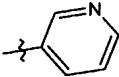
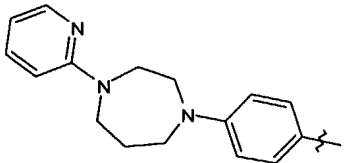
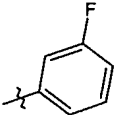
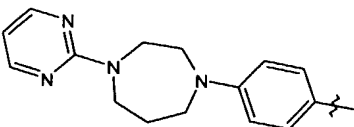
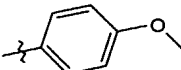
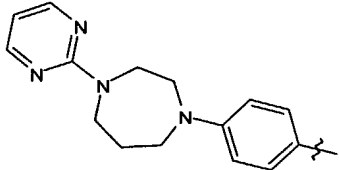
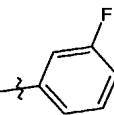
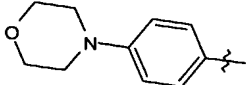
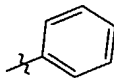
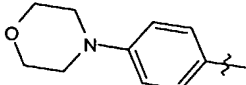
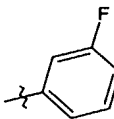
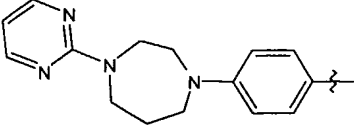
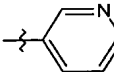
348			CH3	H	85	79	M
349			CH3	H	150	45	M
350			CH3	H	217	76	M
351			CH3	H	196	75	M
352			C3H7	H	90	79	M
353			C3H7	H	90	93	M
354			CH3	H	241	66	M

TABLEAU III (suite)

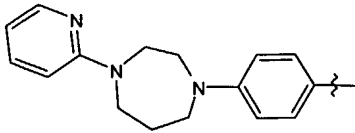
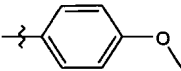
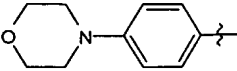
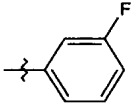
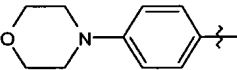
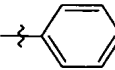
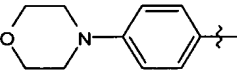
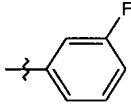
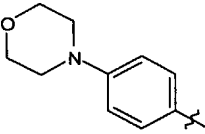
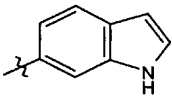
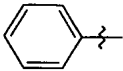
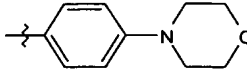
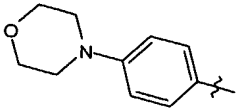
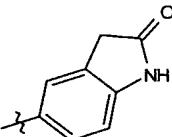
355			CH3	H	192	54	M
356			C3H7	H	60	52	M
357			C3H7	H	179	46	M
358			HO	CH3	100	44	Ex 45
359			CH3	CH3	144	12	S
360			C2H5	H	189	64	A
361			CH3	CH3	172	14	M

TABLEAU III (suite)

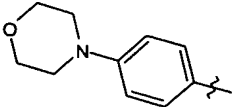
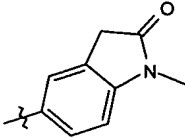
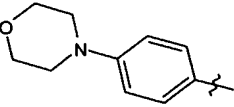
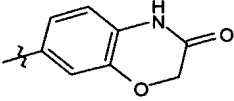
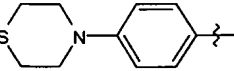
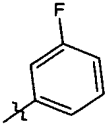
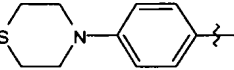
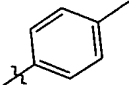
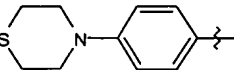
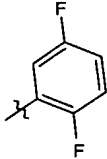
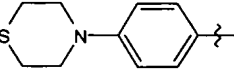
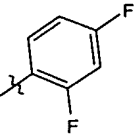
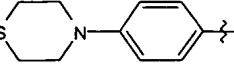
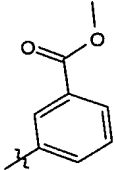
362			CH3	CH3	158	12	M
363			CH3	CH3	260	100	A
364			CH3	H	150	78	F
365			CH3	H	186	50	M
366			CH3	H	88	98	F
367			CH3	H	176	70	F
368			CH3	H	98	87	F

TABLEAU III (suite)

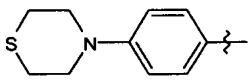
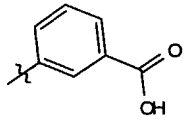
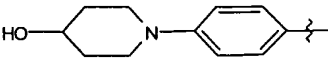
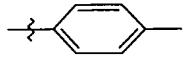
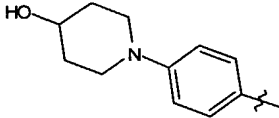
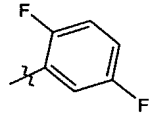
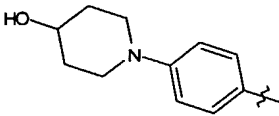
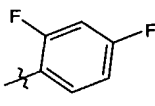
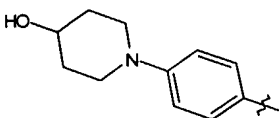
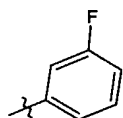
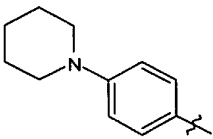
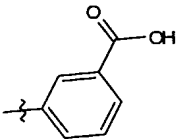
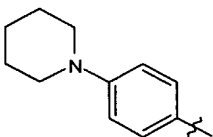
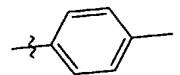
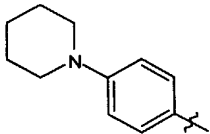
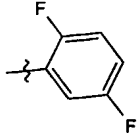
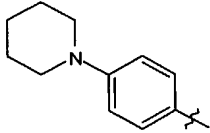
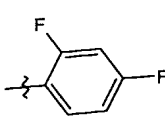
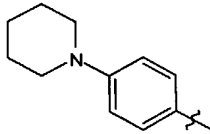
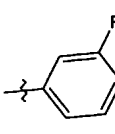
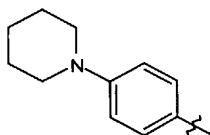
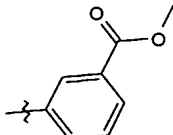
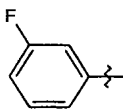
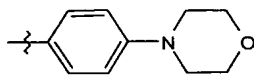
369			CH3	H	250	93	F
370			CH3	H	60	69	M
371			CH3	H	60	67	M
372			CH3	H	60	17	M
373			CH3	H	70	65	M
374			CH3	H	258	83	A
375			CH3	H	176	74	A

TABLEAU III (suite)

376			CH3	H	150	98	A
377			CH3	H	156	37	A
378			CH3	H	144	38	A
379			CH3	H		88	A
380			C2H5	H	182	71	F

Les composés non cristallisés figurant dans les tableaux précédents ont été caractérisés par leur spectre RMN proton dont les valeurs (glissement chimique, forme et intensité du signal) sont reportées ci-après :

5 **PREPARATION XXI**

RMN ^1H (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,86 (m, 2H) ; 3,39 (m, 4H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,66 (m, 2H) ; 4,30 (s, 2H) ; 6,50 (m, 4H).

10 **PREPARATION XXII**

RMN ^1H (DMSO d_6 , 250 MHz) : 1,15 (t, 3H) ; 1,32 (d, 3H) ; 1,86 (m, 2H) ; 3,41 (m, 4H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,67 (m, 2H) ; 3,91 (m, 1H) ; 4,06 (q, 2H) ; 5,16 (d, 1H) ; 6,47 (m, 2H) ; 6,56 (m, 2H).

15

PREPARATION XXIII

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,00 (t, 3H) ; 1,24 (t, 3H) ; 1,81 (m, 2H) ; 2,00 (m, 2H) ; 3,51 (m, 4H) ; 3,70 (m, 3H) ; 3,79 (m, 2H) ; 3,89 (m, 1H) ; 4,18 (q, 2H) ; 6,61 (m, 4H).

20

PREPARATION XXIV

RMN ^1H (DMSO d_6 , 300 MHz) : 0,89 (t, 3H) ; 1,14 (t, 3H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,66 (m, 2H) ; 1,87 (m, 2H) ; 3,40 (m, 4H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,66 (m, 2H) ; 3,82 (m, 1H) ; 4,06 (q, 2H) ; 5,13 (d, 1H) ; 6,48 (m, 2H) ; 6,55 (m, 2H).

25

PREPARATION XXVII

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,22 (t, 3H) ; 1,45 (s, 6H) ; 2,00 (m, 2H) ; 3,53 (m, 4H) ; 3,68 (m, 3H) ; 3,80 (m, 2H) ; 4,15 (q, 2H) ; 6,58 (m, 2H) ; 6,70 (m, 2H).

30

PREPARATION XXVIII

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,00 (t, 3H) ; 1,24 (t, 3H) ; 1,80 (m, 2H) ; 2,61 (t, 2H) ; 2,68 (m, 4H) ; 3,07 (m, 4H) ; 3,66 (t, 2H) ; 3,92 (m, 2H) ; 4,17 (q, 2H) ; 6,60 (m, 2H) ; 6,82 (m, 2H).

35

PREPARATION XXXI

RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz) : 0,94 (t, 3H); 1,14 (t, 3H); 1,48 (m, 2H); 1,73 (m, 4H);
2,59 (m, 2H); 3,24 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,40 (q, 2H); 4,60 (s, 1H); 5,37 (d,
5 1H); 6,49 (d, 2H); 6,71 (d, 2H).

PREPARATION XXXII

RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz) : 0,89 (t, 3H); 1,16 (t, 3H); 1,43 (m, 4H); 1,69 (m, 4H);
10 2,54 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 3,52 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 4,37 (q, 2H); 4,60 (s, 1H); 5,37 (d,
1H); 6,46 (d, 2H); 6,71 (d, 2H).

PREPARATION XLI

15 RMN ¹H (DMSO d₆, 250 MHz) 0,89 (t, 3H) ; 1,17 (t,3H) ; 1,39 (m, 2H) ; 1,59 (m, 6H) ;
3,00 (t, 4H) ; 3,82 (m, 5H) ; 4,06 (q, 2H); 7,40 (d, 1H); 6,47 (d, 2H); 6,74 (d, 2H).

PREPARATION XLIV

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 2,67 (m, 4H) ; 3,27 (s, 2H) ; 3,77 (m, 4H) ; 6,54 (d, 1H) ;
6,98 (dd, 1H) ; 7,78 (d, 1H).

PREPARATION XLV

25 RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 1,01 (t, 3H) ; 1,25 (t, 3H) ; 1,82 (m, 2H) ; 2,68 (m, 4H) ;
3,76 (m, 5H) ; 3,86 (m, 1H) ; 4,18 (m, 2H) ; 6,55 (d, 1H) ; 6,95 (dd, 1H) ; 7,73 (d, 1H).

PREPARATION XLVI

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 1,23 (m, 9H) ; 1,96 (m, 2H) ; 3,46 (m, 2H) ; 3,60 (m, 2H) ;
3,76 (m, 4H) ; 6,42 (d, 1H) ; 6,97 (dd, 1H) ; 7,73 (d, 2H).

PREPARATION XLVII

35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 1,01 (t, 3H) ; 1,22 (s, 9H) ; 1,27 (t, 3H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,96
(m, 2H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,60 (m, 3H) ; 3,80 (m, 4H) ; 4,17 (m, 2H) ; 6,44 (d, 1H) ; 6,95
(dd, 1H) ; 7,68 (d, 1H).

PREPARATION XLVIII

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,00 (t, 3H) ; 1,25 (t, 3H) ; 1,81 à 1,95 (m, 6H) ; 2,91 (m, 2H) ; 3,43 (m, 1H) ; 3,73 (m, 1H) ; 3,88 (m, 1H) ; 4,16 (m, 4H) ; 6,64 (d, 1H) ; 6,96 (dd, 1H) ; 7,45 à 7,59 (m, 3H) ; 7,74 (d, 1H) ; 7,96 (m, 2H).

PREPARATION LIV

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,89 (s, 3H) ; 6,17 (d, 1H) ; 7,14 (d, 1H).

PREPARATION LVI

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,0 (t, 3H) ; 1,24 (t, 3H) ; 1,82 (m, 2H) ; 2,85 (s, 6H) ; 3,07 (m, 4H) ; 3,39 (m, 4H) ; 3,94 (m, 2H) ; 4,17 (q, 2H) ; 6,60 (d, 2H) ; 6,82 (d, 2H).

PREPARATION LVIII

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,0 (t, 3H) ; 1,24 (t, 3H) ; 1,73 à 2,01 (m, 6H) ; 2,40 (m, 1H) ; 2,67 (m, 2H) ; 3,42 (m, 2H) ; 3,70 (s, 3H) ; 3,93 (m, 2H) ; 4,17 (q, 2H) ; 6,59 (d, 2H) ; 6,85 (m, 2H).

PREPARATION LX

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,24 (t, 3H) ; 1,44 (d, 3H) ; 1,52 (m, 2H) ; 1,70 (m, 4H) ; 2,98 (m, 4H) ; 4,05 (q, 1H) ; 4,15 (q, 2H) ; 6,58 (d, 2H) ; 6,86 (d, 2H).

PREPARATION LXI

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,20 (t, 3H) ; 1,32 (d, 3H) ; 2,22 (s, 3H) ; 2,26 (s, 3H) ; 3,82 (m, 2H) ; 3,96 (m, 2H) ; 3,85 (m, 4H) ; 4,11 (q, 2H) ; 4,54 (q, 1H) ; 6,71 (d, 2H).

PREPARATION LXII

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,27 (t, 3H) ; 1,45 (d, 3H) ; 2,56 (t, 4H) ; 3,42 (t, 4H) ; 4,08 (q, 1H) ; 4,20 (q, 2H) ; 6,62 (d, 2H) ; 6,89 (d, 2H).

PREPARATION LXIII

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,23 (d, 6H) ; 1,24 (t, 3H) ; 1,44 (d, 3H) ; 2,32 (d, 2H) ; 3,25 (d, 2H) ; 3,82 (m, 2H) ; 4,08 (q, 1H) ; 4,16 (q, 2H) ; 6,61 (d, 2H) ; 6,85 (d, 2H).

5

PREPARATION LXV

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,01 (t, 3H) ; 1,28 (t, 3H) ; 1,81 (m, 2H) ; 3,98 (m, 1H) ; 4,21 (q, 2H) ; 6,37 (m, 3H) ; 7,08 (q, 1H).

10

PREPARATION LXVI

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,26 (t, 3H) ; 1,46 (d, 3H) ; 3,13 (m, 4H) ; 3,62 (m, 4H) ; 4,07 (q, 1H) ; 4,21 (q, 2H) ; 6,59 (d, 2H) ; 6,82 (d, 2H).

15

PREPARATION LXVII

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,17 (t, 3H) ; 1,30 (d, 6H) ; 1,49 (s, 6H) ; 2,34 (m, 2H) ; 3,28 (d, 2H) ; 3,80 (m, 2H) ; 4,14 (q, 2H) ; 6,64 (d, 2H) ; 6,77 (d, 2H).

20

PREPARATION LXVIII

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,28 (t, 3H) ; 1,44 (d, 3H) ; 1,53 (m, 4H) ; 1,81 (m, 4H) ; 3,41 (m, 4H) ; 4,17 (m, 3H) ; 6,53 (m, 4H).

25

PREPARATION LXIX

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 250 MHz) : 1,13 (t, 3H) ; 1,32 (d, 3H) ; 1,93 (m, 2H) ; 3,28 (t, 4H) ; 3,45 (t, 4H) ; 3,77 (m, 2H) ; 3,90 (m, 1H) ; 4,05 (q, 2H) ; 5,15 (d, 1H) ; 6,52 (m, 6H) ; 7,43 (m, 1H) ; 8,03 (m, 1H).

30

PREPARATION LXX

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,23 (t, 3H) ; 1,43 (d, 3H) ; 2,06 (q, 2H) ; 3,43 (t, 2H) ; 3,56 (t, 2H) ; 3,67 (t, 2H) ; 3,98 (m, 3H) ; 4,16 (q, 2H) ; 6,44 (t, 1H) ; 6,62 (q, 4H) ; 8,17 (d, 2H).

35

PREPARATION LXXIII

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 6,56 (m, 1H) ; 7,10 (d, 1H) ; 7,28 (m, 1H) ; 7,38 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 8,27 (s, 1H).

5

PREPARATION LXXVII

RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$, 250 MHz) : 3,11 (s, 3H) ; 3,57 (s, 2H) ; 7,02 (d, 1H) ; 7,37 (m, 2H).

10 **EXEMPLE 226**

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,51 (d, 3H) ; 3,22 (s, 4H) ; 3,86 (s, 4H) ; 4,58 (q, 1H) ; 5,41 (s, 1H) ; 6,90 (m, 4H) ; 7,32 (m, 4H).

15 **EXEMPLE 246**

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,39 (d, 3H) ; 3,21 (q, 4H) ; 3,37 (s, 3H) ; 3,53 (m, 2H) ; 3,68 (m, 2H) ; 3,84 (m, 6H) ; 4,12 (m, 2H) ; 4,37 (q, 1H) ; 6,95 (d, 2H) ; 7,21 (d, 2H).

20 **EXEMPLE 247**

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,32 (d, 3H) ; 2,09 (m, 2H) ; 2,72 (t, 2H) ; 3,21 (q, 2H) ; 3,86 (m, 4H) ; 3,97 (t, 2H) ; 4,23 (q, 1H) ; 6,94 (m, 2H) ; 7,21 (m, 7H).

25 **EXEMPLE 256**

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,38 (d, 3H) ; 3,20 (q, 4H) ; 3,84 (q, 4H) ; 4,36 (q, 1H) ; 5,01 (q, 2H) ; 5,93 (s, 2H) ; 6,75 (d, 1H) ; 6,92 (m, 2H) ; 7,05 (m, 2H) ; 7,22 (m, 2H).

30 **EXEMPLE 257**

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,41 (d, 3H) ; 1,94 (m, 2H) ; 2,73 (s, 1H) ; 3,22 (m, 2H) ; 3,62 (s, 2H) ; 3,85 (m, 4H) ; 4,09 (t, 2H) ; 4,40 (q, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 7,24 (m, 2H).

35 **EXEMPLE 258**

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 0,93 (m, 3H) ; 1,37 (m, 2H) ; 1,51 (d, 3H) ; 1,65 (m, 2H) ; 2,66 (m, 2H) ; 3,22 (m, 4H) ; 3,85 (m, 4H) ; 4,58 (q, 1H) ; 6,96 (m, 2H) ; 7,28 (m, 6H).

EXAMPLE 263

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,40 (d, 3H) ; 2,79 (2t, 2H) ; 3,21 (t, 4H) ; 3,69 (s, 3H) ; 3,86 (t, 4H) ; 4,21 (t, 2H) ; 4,38 (q, 1H) ; 6,95 (d, 2H) ; 7,23 (d, 2H).

5

EXAMPLE 264

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,39 (d, 3H) ; 2,02 (m, 2H) ; 3,21 (m, 4H) ; 3,32 (s, 3H) ; 3,48 (t, 2H) ; 3,86 (m, 4H) ; 4,01 (t, 2H) ; 4,35 (q, 1H) ; 6,95 (d, 2H) ; 7,24 (d, 2H).

10

EXAMPLE 267

RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$ 300 MHz) : 1,33 (d, 3H) ; 2,58 (t, 2H) ; 2,86 (t, 2H) ; 3,16 (m, 2H) ; 3,44 (s, 1H) ; 3,74 (m, 2H) ; 4,97 (q, 1H) ; 7,03 (d, 2H) ; 7,27 (d, 2H) ; 7,36 (m, 4H)

15

EXAMPLE 269

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,40 (d, 3H) ; 1,61 (m, 6H) ; 3,22 (m, 4H) ; 3,51 (m, 1H) ; 3,82 (m, 2H) ; 3,86 (t, 4H) ; 4,06 (m, 2H) ; 4,23 (m, 1H) ; 4,39 (q, 1H) ; 4,74 (t, 1H) 6,96 (d, 2H) ; 7,24 (d, 2H).

20

EXAMPLE 276

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,54 (d, 3H) ; 2,92 (t, 2H) ; 3,22 (m, 4H) ; 3,88 (m, 6H) ; 4,58 (q, 1H) ; 6,97 (m, 2H) ; 7,31 (m, 6H).

25

EXAMPLE 285

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,44 (t, 3H) ; 3,21 (m, 4H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,86 (m, 4H) ; 4,48 (m, 4H) ; 4,48 (q, 1H) ; 4,69 (d, 2H) ; 6,94 (d, 2H) ; 7,26 (d, 2H).

30

EXAMPLE 294

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,30 (m, 2H) ; 1,37 (d, 3H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,81 (m, 2H) ; 3,21 (m, 4H) ; 3,66 (t, 2H) ; 3,85 (m, 4H) ; 3,92 (m, 2H) ; 4,36 (q, 1H) ; 6,96 (d, 2H) ; 7,24 (d, 2H).

35

EXAMPLE 295

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,35 (d, 3H) ; 1,45 (m, 4H) ; 1,61 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ;
3,22 (q, 4H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,85 (m, 2H) ; 3,90 (m, 2H) ; 4,35 (q, 1H) ; 6,97 (m, 2H) ; 7,24
5 (m, 2H).

EXAMPLE 301

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,27 (m, 3H) ; 1,41 (m, 3H) ; 1,69 (d, 3H) ; 3,21 (m, 4H) ;
10 3,86 (m, 4H) ; 4,23 (m, 2H) ; 4,38 (t, 1H) ; 5,50 (m, 1H) ; 6,95 (d, 2H) ; 7,25 (m, 2H).

EXAMPLE 302

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,41 (m, 12H) ; 1,90 (t, 2H) ; 3,20 (m, 4H) ; 3,86 (m, 4H) ;
15 3,99 (t, 2H) ; 4,38 (q, 1H) ; 5,1 (m, 1H) ; 6,94 (d, 2H) ; 7,23 (d, 2H).

EXAMPLE 312

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 0,97 (t, 3H) ; 1,39 (m, 5H) ; 1,70 (m, 2H) ; 3,21 (m, 4H) ;
20 3,88 (m, 6H) ; 4,35 (q, 1H) ; 6,95 (d, 2H) ; 7,24 (d, 2H).

EXAMPLE 314

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,39 (d, 3H) ; 1,92 (m, 2H) ; 2,43 (m, 6H) ; 3,21 (m, 4H) ;
25 3,71 (t, 4H) ; 3,86 (q, 4H) ; 4,36 (q, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 7,24 (m, 2H).

EXAMPLE 315

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 0,98 (d, 6H) ; 1,38 (d, 3H) ; 1,61 (m, 2H) ; 3,21 (m, 4H) ;
30 3,88 (m, 6H) ; 4,34 (q, 1H) ; 6,94 (d, 2H) ; 7,24 (m, 2H).

EXAMPLE 325

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,54 (d, 3H) ; 3,23 (t, 4H) ; 3,51 (s, 3H) ; 3,86 (m, 4H) ; 4,6
35 (d, 2H) ; 6,59 (d, 1H) ; 6,98 (m, 2H) ; 7,21 (m, 1H) ; 7,32 (m, 4H).

EXEMPLE 379

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 1,53 (d, 3H) ; 1,69 (m, 6H) ; 3,23 (m, 4H) ; 3,92 (s, 3H) ; 4,59 (q, 1H) ; 6,97 (d, 2H) ; 7,24 (d, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,59 (m, 2H) ; 8,08 (m, 2H).

5 Les composés de formule I selon l'invention ont été soumis à des tests pharmacologiques afin d'évaluer leur potentiel à diminuer le taux de glycémie dans le sang.

Protocole expérimental

10 Les études *in vivo* ont été réalisées chez des souris C57BL/KsJ-db/db mâles en provenance du CERJ (Route des Chênes Secs- BP 5 - 53940 Le Genest St Isle – France).

Les animaux sont hébergés dans des cages munies d'un couvercle filtrant et ont libre accès à une nourriture standard irradiée ainsi qu'à de l'eau de boisson filtrée. Tout le matériel utilisé (cages, biberons, pipettes et copeaux) est stérilisé par autoclavage, irradiation ou trempage dans un désinfectant. La température de la pièce est maintenue à
15 23 ± 2 °C. Le cycle de lumière et d'obscurité est de 12 heures.

Pendant la période d'acclimatation, chaque animal est marqué à l'aide d'une puce électronique, dont l'implantation est effectuée sous anesthésie par inhalation d'un mélange CO₂/O₂.

Des groupes de 10 souris sont constitués et les traitements débutent alors que les
20 animaux sont âgés de 10 à 11 semaines. Les produits sont mis en suspension dans de la gomme arabique à 3% et administrés aux animaux à l'aide d'une canule de gavage, pendant 10 jours à raison de deux administrations par jour, ainsi que le matin du onzième jour. Les produits sont testés des doses inférieures à 200 mg/kg. Les animaux du groupe contrôle reçoivent le véhicule d'administration uniquement.

25 Un prélèvement sanguin est effectué avant traitement, puis trois heures après la dernière administration du produit. Les animaux sont anesthésiés par inhalation d'un mélange CO₂/O₂, le sang est prélevé au niveau du sinus rétro-orbitaire, recueilli dans un tube sec et maintenu au froid. Le sérum est séparé par centrifugation à 2 800 g (15 minutes, 4°C) dans l'heure suivant le prélèvement. Les échantillons sont conservés à -20°C jusqu'à
30 l'analyse.

Les taux sériques de glucose et de triglycérides sont déterminés sur analyseur Konélab 30, à l'aide de kits Konélab. Les animaux dont la glycémie avant traitement était inférieure à 3 g/l sont systématiquement exclus de l'étude.

35 Pour chaque groupe, les taux moyens de glucose et de triglycérides avant et après traitement sont calculés et les résultats sont exprimés en pourcentage de variation de ces moyennes dans le temps.

Les résultats exprimés en pourcentage de variation du taux de glycémie et du taux de triglycérides montrent que les composés de formule I selon l'invention ou leurs sels d'addition avec un acide non toxique, permettent d'abaisser le taux de glycémie jusqu'à des valeurs de - 73 % et le taux de triglycérides jusqu'à des valeurs de - 56 % . On a observé également que le traitement avec les composés selon l'invention s'accompagnait d'une modification favorable des paramètres lipidiques.

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés en tant que principe actif d'un médicament destiné au traitement du diabète chez les mammifères et, plus particulièrement, chez l'homme. Ils peuvent être utilisés pour lutter contre les hypertriglycéridémies et les maladies provoquées par un excès de triglycérides dans le sang, telles que par exemple l'athérosclérose.

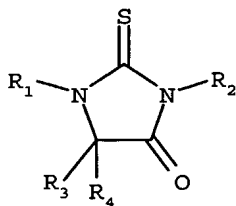
D'une façon plus générale, ils peuvent être utiles pour la prévention ou le traitement des maladies associées à une hyperglycémie ou une hypertriglycéridémie telles que par exemple le diabète de type II, l'hypertension, les dyslipidémies, les maladies cardiovasculaires, et l'obésité ; ils sont également utiles pour le traitement des maladies dues à des complications microvasculaires ou macrovasculaires chez le diabétique, notamment au niveau du système rénal ou du système nerveux central, lesdites complications étant généralement associées au syndrome métabolique X. Les composés selon l'invention sont également utiles pour traiter l'ischémie cérébrale ou l'accident vasculaire cérébral.

Des compositions pharmaceutiques incorporant les composés selon l'invention peuvent être formulées notamment par association de ces composés avec des excipients non toxiques habituels selon des procédés bien connus de l'homme du métier, de préférence de façon à obtenir des médicaments administrables par voie orale, par exemple des gélules ou des comprimés. De façon pratique, en cas d'administration du composé par voie orale, la posologie quotidienne chez l'homme sera de préférence comprise entre 5 et 500 mg. Bien que les formulations sous forme de gélules ou de comprimés soient préférées pour des raisons de confort du patient, les composés selon l'invention peuvent également être prescrits sous d'autres formes galéniques, par exemple si le patient n'accepte pas ou n'est pas en état d'accepter les formulations orales solides ou si le traitement nécessite une biodisponibilité très rapide du principe actif. On pourra ainsi présenter le médicament sous forme de sirop buvable, ou sous forme injectable, de préférence sous-cutanée ou intramusculaire.

REVENDICATIONS

1. Composé dérivé de la thiohydantoïne caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

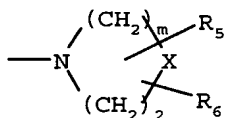
a) les composés de formule



I

dans laquelle

R₁ représente un noyau aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, alkyle en C₁-C₄ linéaire, ramifié ou cyclique, alkylthio en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy, ou



R₂ représente

un atome d'hydrogène,

un groupe alkyle en C₁-C₇ linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène,

un groupe halogénoalkyle en C₁-C₃,

un groupe alcényle en C₃-C₅, linéaire ou ramifié,

un groupe alcynyle en C₃-C₄, linéaire ou ramifié,

un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₆,

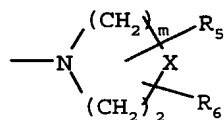
un groupe aminoalkyle en C₂-C₄,

un groupe cyanoalkyle en C₂-C₃,

un groupe alkyle en C₁-C₃, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs substituants R₇, ou

un noyau aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, alkyle en C₁-C₄ linéaire, ramifié ou cyclique, alkylthio en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, amino, cyano, hydroxy, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy, éthylènedioxy, difluorométhylènedioxy, aminosulfonyl, diméthylamino, hydroxyalkyle en C₁-C₃, acide

carboxylique, ester d'alkyle en C₂-C₃, méthanesulfonylamino, benzènesulfonylamino, *t*-butoxycarbonylamino, ou



R₃, R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

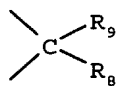
R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe hydroxy, ou, R₃ et R₄ forment ensemble un groupe méthylène, ou

R₅ et R₆ forment ensemble un groupe éthylène -CH₂-CH₂-,

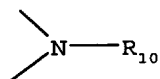
R₇ représente un groupe acide carboxylique libre ou estérifié par un groupe alkyle en C₁-C₃, un noyau phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes méthoxy, phényle ou méthylènedioxy, un noyau 2-furyle, un noyau 2-, 3- ou 4-pyridinyle ou un groupe 4-morpholinyle,

m = 2 ou 3

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe sulfoxyde, un groupe sulfonyl, un groupe carbonyle, un groupe



ou un groupe :

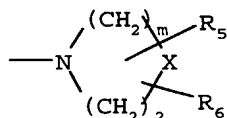


R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe hydroxyalkyle en C₁-C₂, un groupe benzoyle ou un groupe CO₂CH₃,

R₉ représente un atome d'hydrogène ou forme, avec R₈, un groupe éthylènedioxy,

R₁₀ représente un groupe méthyle, un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₄, un groupe 1-oxoalkyle en C₂-C₄, un groupe SO₂N(CH₃)₂, un groupe 2-pyridinyle ou un groupe 2-pyrimidinyle,

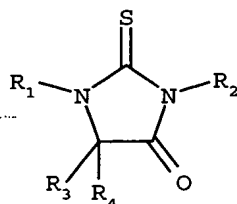
à la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ représente un noyau aromatique substitué au moins par un groupe



b) les sels d'addition des composés de formule I avec un acide, notamment les sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

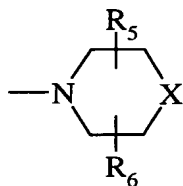
5 a) les composés de formule



I

dans laquelle

R₁ représente un noyau phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄ linéaire ou



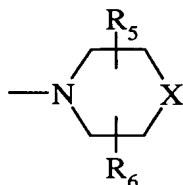
10

R₂ représente

un groupe alkyle en C₁-C₇ linéaire ou cyclique,

un groupe alcényle en C₃-C₅ linéaire, ou

un noyau phényle, 2-thiényle ou 3-pyridinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs
15 atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C₁-C₄
linéaire ou ramifié, alkyle en C₁-C₄ linéaire, alkylthio en C₁-C₄ linéaire, amino, hydroxy,
nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy ou

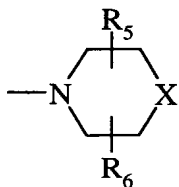


R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ linéaire ou un groupe
20 hydroxy,

R₄, R₅, et R₆ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe
alkyle en C₁-C₄ linéaire,

X représente un atome d'oxygène, un groupe sulfoxyde ou un atome de carbone substitué par un groupe hydroxyalkyl en C₁-C₂,

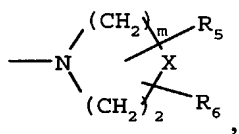
à la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ représente un noyau aromatique substitué au moins par un groupe



5

b) les sels d'addition de composés de formule I avec un acide, notamment les sels pharmaceutiquement acceptables.

10 3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ représente un groupe phényle substitué au moins en position para par un groupe



dans lequel X, m, R₅ et R₆ sont tels que définis dans la revendication 1.

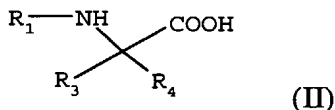
15

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X représente un atome d'oxygène.

20 5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R₃ représente un atome d'hydrogène et R₄ représente un groupe méthyle.

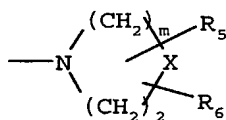
25 6. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

1) faire réagir un aminoacide de formule :



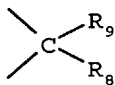
dans laquelle

R_1 représente un noyau aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C_1 - C_4 linéaire ou ramifié, alkyle en C_1 - C_4 linéaire, ramifié ou cyclique, alkylthio en C_1 - C_4 linéaire ou ramifié, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy ou

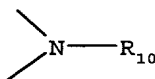


m représente 2 ou 3,

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe sulfoxyde, un groupe sulfonyle, un groupe carbonyle, un groupe



ou un groupe :



R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 ,

R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe hydroxyalkyle en C_1 - C_2 , un groupe benzoyle ou un groupe CO_2CH_3 ,

R_9 représente un atome d'hydrogène ou forme, avec R_8 un groupe éthylènedioxy,

R_{10} représente un groupe méthyle, un groupe hydroxyalkyle en C_2 - C_4 , un groupe 1-oxoalkyle en C_2 - C_4 , un groupe $SO_2N(CH_3)_2$, un groupe 2-pyridinyle ou un groupe 2-pyrimidinyle,

avec un isothiocyanate de formule



dans laquelle R_2 représente :

un groupe alkyle en C_1 - C_7 linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène,

un groupe halogénoalkyle en C₁-C₃,

un groupe alcényle en C₃-C₅, linéaire ou ramifié,

un groupe alcynyle en C₃-C₄, linéaire ou ramifié,

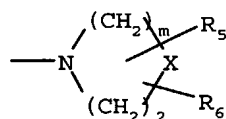
un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₆,

5 un groupe aminoalkyle protégé en C₂-C₄,

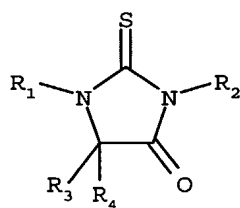
un groupe cyanoalkyle en C₂-C₃,

un groupe alkyle en C₁-C₃, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants R₇, ou

un noyau aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes
 10 d'atomes choisis parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, alkyle en C₁-C₄ linéaire, ramifié ou cyclique, alkylthio en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, cyano, hydroxy, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthylènedioxy, éthylènedioxy, difluorométhylènedioxy, aminosulfonyl, diméthylamino, hydroxyalkyle en C₁-C₃, acide carboxylique, ester d'alkyle en C₂-C₃, méthanesulfonylamino, benzènesulfonylamino, *t*-
 15 butoxycarbonylamino, ou

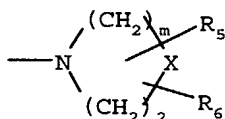


dans un solvant, en présence d'une base aprotique, à une température comprise entre 10°C et la température de reflux du solvant, pendant 2 à 4 heures, pour obtenir le composé de formule I



(I)

dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ conservent la même signification que précédemment, étant entendu que l'un au moins des groupes R₁ et R₂ contient dans sa structure un noyau aromatique substitué au moins par le groupe

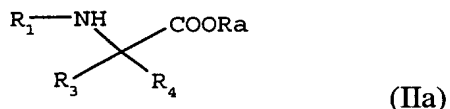


25 tel que défini ci-dessus.

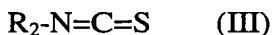
2) si nécessaire, obtenir le sel d'addition du composé de formule I ci-dessus avec un acide organique ou minéral.

7. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

5 1) faire réagir un ester d'acide d'amino de formule (IIa)

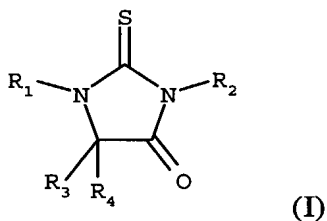


dans laquelle R₁, R₃ et R₄ ont une signification analogue à celle des substituants R₁, R₃ et R₄ notés pour le composé de formule II décrit dans le procédé A et Ra représente un groupe alkyle en C₁-C₃, préférentiellement le groupe éthyle, avec un isothiocyanate de formule

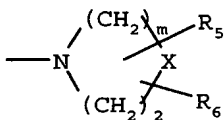


telle que décrite précédemment pour le procédé A,

dans un solvant, en présence d'un acide faible, à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du solvant, pendant 2 à 25 heures, pour obtenir le composé de formule I



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ conservent la même signification que précédemment, étant entendu que l'un au moins des groupes R₁ et R₂ contient dans sa structure un noyau aromatique substitué au moins par le groupe

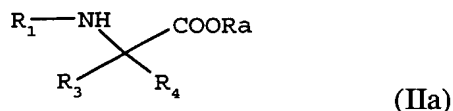


tel que défini ci-dessus.

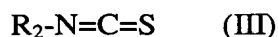
2) si nécessaire, obtenir le sel d'addition du composé de formule I ci-dessus avec un acide organique ou minéral.

8. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

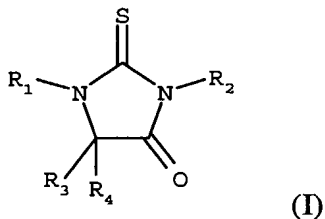
1) faire réagir un ester d'acide aminé de formule (IIa)



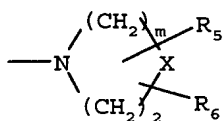
5 dans laquelle R₁, R₃ et R₄ ont une signification analogue à celle des substituants R₁, R₃ et R₄ notés pour le composé de formule II décrit dans le procédé A et Ra représente un groupe alkyle en C₁-C₃, préférentiellement le groupe éthyle, avec un isothiocyanate de formule



10 telle que décrite précédemment pour le procédé A, en présence d'un acide faible, sous un rayonnement micro-ondes, pendant 2 à 15 minutes, pour obtenir le composé de formule I



15 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ conservent la même signification que précédemment, étant entendu que l'un au moins des groupes R₁ et R₂ contient dans sa structure un noyau aromatique substitué au moins par le groupe



tel que défini ci-dessus.

20 2) si nécessaire, obtenir le sel d'addition du composé de formule I ci-dessus avec un acide organique ou minéral.

9. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient, en association avec au moins un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5 ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour son utilisation en tant que substance pharmacologiquement active.

5 11. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5 ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du diabète ou des maladies dues à une hyperglycémie.

10 12. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5 ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des hypertriglycéridémies et des dyslipidémies.

15 13. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5 ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'obésité.

20 14. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5 ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des accidents vasculaires cérébraux.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national Application No

PCT/FR 02/01167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/86 A61K31/4166 A61P3/10 C07D405/04 C07D401/04
C07D409/04 C07D403/04 C07D401/10 C07D401/14 C07D403/10
C07D491/10 C07D405/06 C07D401/06 C07D401/12 C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 743 611 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 10 May 1988 (1988-05-10) column 1 -column 2 -----	1, 9, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
E earlier document but published on or after the international filing date
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 2002

Date of mailing of the international search report

25/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **national Application No**

PCT/FR 02/01167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/04 //(C07D491/10, 317:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/01167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4743611	A	10-05-1988	EP 0251784 A2 07-01-1988
			JP 5000390 B 05-01-1993
			JP 63022565 A 30-01-1988
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D le Internationale No
PCT/FR 02/01167

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D233/86 A61K31/4166 A61P3/10 C07D405/04 C07D401/04 C07D409/04 C07D403/04 C07D401/10 C07D401/14 C07D403/10 C07D491/10 C07D405/06 C07D401/06 C07D401/12 C07D403/12					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
A	US 4 743 611 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 10 mai 1988 (1988-05-10) colonne 1 -colonne 2 -----				1, 9, 11
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>					
° Catégories spéciales de documents cités:					
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">16 septembre 2002</div>			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">25/09/2002</div>		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Van Bijlen, H</div>		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D e Internationale No
PCT/FR 02/01167

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D413/04 //(C07D491/10,317:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 septembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

D le Internationale No
PCT/FR 02/01167

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)